

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE

SCIENTIFIQUE



Université Saad Dahleb Blida

جامعة سعد دحلب البليدة

Faculté de Médecine - Département de Pharmacie

كلية الطب - دائرة الصيدلة



Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Docteur en PHARMACIE  
intitulé :

**Etude de bioéquivalence : Atouts, mise en place et  
limites d'application**

**Présenté par :**

**Moghrani Fatma**

**Benrabah Amina**

**Membre du jury :**

- |                     |              |                                       |
|---------------------|--------------|---------------------------------------|
| • Promoteur         | Pr.Gharbi.A  | Professeur en chimie analytique       |
| • Président du jury | Dr.Imoudache | Maitre-assistant en chimie minérale   |
| • Examinatrice      | Dr.Benhamida | Maitre-assistant en pharmacologie     |
| • Examinatrice      | Dr.Azouz     | Maitre-assistant en chimie analytique |

Année universitaire 2020/2021

## بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

" قالوا سبحانك لا علم لنا الا ما علمتنا انك انتم العليم الحكيم "

### البقرة 32

رب اشرح لي صبري ويسر لي أمري واحلل عقدة من لساني يفقهوا قولي

اللهم وجهنا لما خلتنا له واصرفنا عما نصبتنا عنه ولا تشغلنا بما تكفلت لنا به .. اجعلنا من جنود الخير، ذلنا

عليك، ارشدنا إليك، فهمنا منك، علمنا منك، واحفظنا من مضلات الفتن ما أحييتنا . اللهم انصرنا بالإسلام

وانصر الإسلام بنا واجعلنا حجة له لا عليه، واجعله حجة لنا لا علينا!

اللهم إنا نسألك علما نافعاً وقلبا خاشعا ولسانا ذاكرا ووجدنا على البلاء صابرا

# Remerciement Remerciement

*En premier lieu nous remercions **Allah** le tout puissant de nous avoir donné la santé, la force, le courage, la volonté et la patience pour finir ce travail malgré toutes les difficultés.*

*A lui seul la gloire*

*À notre promoteur **Pr. GHARBI.A**, professeur en chimie analytique à l'Université Saad Dahleb de Blida, nous tenons à vous exprimer toute notre reconnaissance pour l'honneur que vous nous faites et la spontanéité avec laquelle vous avez dirigé ce travail. Vos conseils, vos orientations nous ont été précieux nous espérons être digne de votre confiance. Que votre compétence pratique, votre rigueur au travail et vos qualités humaines et professionnelles soient pour nous le meilleur exemple*

*Nous adressons nos remerciements les plus respectueux aux membres de jury : **Dr. Imoudache, Dr. Azouz, Dr. Benhamida** pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail.*

*Enfin, nous adressons nos sincères sentiments de gratitude et de reconnaissances à toutes les personnes ayant contribué de près ou de loin à notre succès et à la réalisation de ce travail surtout notre chère copine **Dr. Harbi Hadjila** qui nous a guidé de ses précieux conseils tout au long de ce travail, Merci **Djijih** que dieu te protège.*

# Dédicaces Dédicaces

Allah

My parents

Me

My Sisters and My Brothers

My Friends, My dear ones And You

No words can fully describe all the Love I have for You and how  
Blessed I am to have you in my life.

You Are Bigger Than a Simple Dedication on a Sheet of Paper.

*@Amina*



وفي البداية إليك يا الله، فالحمد لله ثانياً..وثالثاً..وعاشراً..هكذا فقط لأنني أحب هذا ولأنك دائماً تعلم ما أناذي لأجله فالحمد لله على كل مرة أطرق فيها بابك وتحيب.

إينكما يا أصلي الطيب ويا منبتي الكريم

أبي الصالح الكنف الذي لا يتخذل والسند الذي لا يميل مما مالت الأيام، علمتني أن أرضي ربي أولاً وأخيراً لأصل إلى الصواب دائماً إن تعرقلت خطاي. أمي يا أركاني الآمنة ومرافئ البوح، ربيتني على عزة النفس المختلطة بالروح الطيبة، غرست بي الرضا الدائم وأرغمت لساني على قول الحمد لله دائماً وأبداً. دين الناس يوماً سوف يقضى ودينكم لن أقوى عليه، شكراً لأنكم كنتم جيشاً يحيطوا بي أماناً، كنتم خير إنارة لطريقي وشق دربي بل وعمري بأكلها فاللهم والديا .

إليك يا من مضيئ في دربي هذا لا أخشى الوقوع أبداً لأن لي أنت، أحاً إذا ما طلحت بمسكٍ معصمي فاللهم أخي.

إليكم أتم فرغم صغر سنكم كنتم الجبل الذي أسند عليه نفسي عند الشدائد كيف لا ورب الكون قال : سنشد عضدك بأخيك فاللهم إخواني . إلى كل الأصدقاء ملاذ اللطف، الذين لم يخلوا علي، جبروا بخاطري ووقفوا جنبي يوم فقدت توازني يشهد الله أنكم كنتم جزءاً على مقاس قلبي تماماً فاللهم أحبتي.

إليك أنت وبالرغم من أنك كل أخطائي إلا أنني كلما ذهبت إليك ضعيفة عدت منك أقوى



إليك أنت هبة خالدي خاصة

إلى snowflake كنتي جليسة الرب في جماله وعفويته وحركاته وسكونه و ساعات ضعفه ودموع حزنه وفرحه حتى مذكرة التخرج شاركناها معا فاللهم جليستي وبقاؤها.



إليكم جميعاً، إلى كل شخص مر بي وعبرت من خلاله علمني أي الله وأني إليه راجعة عليكم مني السلام

Isma

# Glossaire

## **Alternatives pharmaceutiques :**

Les médicaments sont des alternatives pharmaceutiques s'ils contiennent le même fragment actif, mais se différencient par la forme chimique (sel, ester, etc.) de ce fragment ou par la forme posologique ou le dosage ».

## **Arrêté ministériel :**

Est un acte exécutoire à portée générale ou individuelle émanant d'un ou de plusieurs ministres (arrêté ministériel ou interministériel) ou d'autres autorités administratives (arrêté préfectoral, municipal...).

## **Biodisponibilité :**

On entend par biodisponibilité, la quantité du principe actif libérée à partir d'une forme pharmaceutique, absorbée et qui pénètre dans la circulation sanguine générale, ainsi que la vitesse à laquelle s'effectue ce processus (décret n° 2-12-198).

## **Bioéquivalence :**

Deux médicaments sont bioéquivalents s'il existe une absence d'une différence significative de la biodisponibilité d'un principe actif, le cas échéant de son métabolite, à partir d'une forme pharmaceutique équivalente, administrée à la même dose dans des conditions similaires au cours d'une étude appropriée

## **Bonnes pratiques cliniques (BPC)**

Norme pour la planification, la mise en œuvre et le rapport d'un essai clinique afin d'attester : Que les données sont crédibles ; Que les droits et la sécurité des personnes participantes, ainsi que la confidentialité des informations qui les concernent sont protégés

## **Dispense**

Le terme de Dispense est appliqué à un processus d'approbation réglementaire concernant les médicaments lorsque le dossier (la demande) est approuvé sur la base de preuve d'équivalence autre que celle obtenue par des études de bioéquivalence.

## **Dissolution**

La dissolution est le processus physico-chimique par lequel un soluté est dissous dans un solvant pour former un mélange homogène appelé solution

## **Équivalence pharmaceutique :**

Les médicaments sont équivalents du point de vue pharmaceutique s'ils contiennent la

même quantité du ou des mêmes principes actifs sous les mêmes formes posologiques et respectent les mêmes normes ou des normes comparables. L'équivalence pharmaceutique n'implique pas nécessairement la bioéquivalence, car des différences dans les excipients et / ou dans le procédé de fabrication peuvent conduire à une dissolution et / ou à une absorption plus ou moins rapides.

**Intervalle de confiance à 90 % :**

Intervalle autour de la valeur estimative qui garantit à 90 % qu'il contient la valeur véritable.

**In vivo**

Qualifie un processus biologique observé/étudié dans un organisme vivant, par opposition à invitro.

**In vitro**

Qualifie un processus biologique observé/étudié en éprouvette ou en laboratoire, dans des conditions artificielles, par opposition à in vivo.

**Méta-analyse :**

Une méta-analyse est la synthèse statistique des études incluses dans la revue systématique, s'exprimant sous la forme d'un indice d'effet résumé. Dans ce cas, des méthodes statistiques sont employées pour synthétiser les résultats des études.

**Médicaments à libération immédiate**

Médicaments ayant une action rapide et courte. Ils agissent en une demi-heure à une heure et l'action peut durer entre 2 et 4 heures

**Prodrogue :**

Précurseur inactif (ou beaucoup moins actif) qui est transformé en un médicament actif dans l'organisme.

**Produits pharmaceutiques à libération prolongée :**

Une forme posologique qui permet au moins une réduction de deux fois la fréquence d'administration par rapport à ce médicament présenté sous forme posologique à libération immédiate (conventionnelle).

**Produit de référence**

Un produit de référence est un produit pharmaceutique avec lequel le nouveau produit est destiné à être interchangeable dans la pratique clinique. Le produit de référence est normalement le produit innovateur dont l'efficacité, l'innocuité et la qualité ont été établies

**Produit innovateur**

Généralement, le produit innovateur pharmaceutique est celui qui a été autorisé en premier pour la commercialisation, sur la base de documentation sur la qualité, l'innocuité et l'efficacité

**Randomisation :**

Procédé selon lequel l'attribution d'un traitement à une personne se prêtant à la recherche est réalisée de façon aléatoire, en vue de réduire les biais dans la réalisation de la recherche en ayant des groupes homogènes.

**Rapport des SSC :**

Rapport des moyennes géométriques de la SSC du produit à l'essai et du produit de référence. Il s'agit de l'antilogarithme de la différence entre les moyennes des logarithmes (ln) de la SSC du produit à l'essai et de la SSC du produit de référence.

**Ratio des Cmax :**

Rapport des moyennes géométriques de la Cmax du produit à l'essai et du produit de référence. Il s'agit de l'antilogarithme de la différence entre les moyennes des logarithmes (ln) de la Cmax du produit à l'essai et de la Cmax du produit de référence.

**Règlementation :**

Ensemble d'indications, de lois, de prescriptions, de règles et règlements, et autres textes juridiques régissant une activité sociale. La réglementation est rédigée par les administrations compétentes ou les personnes mandatées.

**Revue systématique :**

Une revue systématique est la synthèse rigoureuse et reproductible des résultats de toutes les études originales existantes répondant à une même question de recherche. Elle consiste en une synthèse de la littérature scientifique en réponse à une question précise. Elle utilise des méthodes explicites de recherche, de sélection et d'analyse des données. Elle peut être qualitative ou quantitative (méta-analyse)

**Système de Classification Biopharmaceutique (SCB)**

Le SCB est un cadre scientifique pour la classification des substances médicinales en fonction de leur solubilité aqueuse et leur perméabilité intestinale. Lorsqu'il est combiné avec la dissolution du médicament et l'examen critique des excipients du médicament, le SCB prend en compte les principaux facteurs qui régissent le taux et le degré d'absorption



## Liste des tableaux :

<b>Tableau 1 :</b> Parties constituant le dossier d'AMM.....	9
<b>Tableau 2 :</b> Comparaison entre princeps et générique .....	12
<b>Tableau 3 :</b> Avantages et inconvénients des génériques .....	13
<b>Tableau 4 :</b> Comparaison des directives internationales sur le SCB.....	20
<b>Tableau 5 :</b> Types d'études réalisés selon l'ICH et l'OMS.....	43
<b>Tableau 6 :</b> Critères de choix des volontaires selon l'ICH et l'OMS.....	44
<b>Tableau 7 :</b> Apport hydrique et régime alimentaire selon l'ICH et l'OM.....	45
<b>Tableau 8 :</b> Programme d'échantillonnage selon l'ICH et l'OMS .....	46
<b>Tableau 9 :</b> Paramètres pharmacocinétiques à évaluer selon l'ICH et l'OMS .....	47
<b>Tableau 10 :</b> Intervalle d'acceptation selon l'ICH et l'OMS .....	48
<b>Tableau 11 :</b> Critères de dispense d'une étude de bioéquivalence selon l'ICH et l'OMS.....	49
<b>Tableau 12 :</b> Limites de l'intervalle de confiance en fonction du coefficient de variation .....	58
<b>Tableau 13 :</b> Types d'études réalisés selon différentes organisations et pays.....	60
<b>Tableau 14 :</b> Critères de choix des volontaires selon les différentes organisations et pays.....	62
<b>Tableau 15 :</b> Apport hydrique et régime alimentaire selon les organisations et pays.....	64
<b>Tableau 16 :</b> Programme d'échantillonnage et période d'épuration.....	67
<b>Tableau 17 :</b> Paramètres pharmacocinétiques .....	68
<b>Tableau 18 :</b> Critères d'acceptation.....	70
<b>Tableau 19 :</b> dispenses Selon les formes pharmaceutiques.....	72
<b>Tableau 20 :</b> liste des sites web de quelques autorités de réglementation des médicaments identifiés au niveau mondial.....	73

## Liste des figures :

<b>Figure 1:</b> cycle de vie d'un nouveau médicament.....	6
<b>Figure 2:</b> les 5 modules de CTD .....	8
<b>Figure 3:</b> evolution de concentration plasmatique du principe actif après administration extravasculaire en fonction du temps .....	17
<b>Figure 4:</b> variation du facteur F de 3 médicaments selon la voie d'administration (iv\vo) .....	18
<b>Figure 5:</b> essai de type cross-over .....	30
<b>Figure 6:</b> essai en groupe parallèle.....	31
<b>Figure 7:</b> evolution de concentration plasmatique du médicament générique et du médicament princeps après administration extravasculaire en fonction du temps.....	38
<b>Figure 8:</b> critères d'acceptation de la bioéquivalence.....	39

## ABREVIATIONS ET SYMBOLES

<b>Ae (0-t)</b>	Quantité cumulative de médicament excrétée dans l'urine
<b>Ae<math>\infty</math></b>	Quantité cumulative de médicament excrétée dans l'urine extrapolé à l'infini
<b>ASC<math>\infty</math></b>	Concentration correspondant à la Surface sous la courbe à l'infini
<b>ASCt</b>	Concentration correspondant à la Surface sous la courbe au temps t
<b>AUC (0-t)</b>	Surface sous la courbe de concentration en fonction du temps
<b>AUC (0-<math>\tau</math>)</b>	Surface sous la courbe de la concentration en fonction du temps à l'état d'équilibre
<b>AMM</b>	Autorisation de mise sur le marché
<b>ADSP</b>	Autorisation de Débit de Spécialité Pharmaceutique
<b>AUC</b>	Area Under the Curve
<b>ASEAN</b>	Association of South East Asian Nations
<b>ASC</b>	Aires sous la courbe des concentrations en fonction du temps
<b>ANDA</b>	Abbreviated New Drug Application
<b>Ae(0-t)</b>	Quantité cumulative de médicament excrétée dans l'urine
<b>AUC72</b>	Concentration correspondant à la Surface sous la courbe au temps t=72h
<b>BPC</b>	Bonne pratique Clinique
<b>BPF</b>	Bonne pratique de fabrication
<b>BPL</b>	Bonne pratique du laboratoire
<b>CDER</b>	Center for drug evaluation and research
<b>CDSCO</b>	Central Drugs Standard Control Organization
<b>Cav</b>	Concentration moyenne
<b>CHMP</b>	Comité des médicaments à usage humain
<b>CPMP</b>	Committee for proprietary medicinal products
<b>Clast</b>	Concentration du dernier analyte mesurable Concentration

<b>C<sub>max</sub></b>	Concentration maximale ou pic de concentration
<b>C<sub>max, ss</sub></b>	Concentration plasmatique maximale à l'état d'équilibre
<b>C<sub>min</sub></b>	Concentration minimal
<b>CTD</b>	Common Technical Document
<b>C<sub>τ</sub></b>	Concentration au moment τ après l'administration à l'état d'équilibre
<b>DCI</b>	Dénomination commune international
<b>DESI</b>	Drug Efficacy Study Implimentation
<b>EMA</b>	European Medicines Agency
<b>ER</b>	Extended release
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>FIP</b>	Fédération Internationale de la Pharmacie
<b>GCC</b>	Gulf Cooperation Council
<b>GMR</b>	Geometric mean ratio
<b>HVDP</b>	High variable drug products
<b>ICH</b>	International Conference On d'harmonisation
<b>IM</b>	Voie intramusculaire
<b>IMC</b>	Indice de masse corporelle
<b>INDA</b>	Investigational new drug applications
<b>IR</b>	Immediate release
<b>IV</b>	Voie intraveineuse
<b>JFDA</b>	Jordan Food and Drug Administration
<b>Kel</b>	Constante d'élimination
<b>LI</b>	Libération immediate
<b>LNCPP</b>	Laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutiques
<b>MSP</b>	Ministère de la Santé Publique
<b>MSPRH</b>	Ministère de la Santé de la Population et de la Réforme
<b>NDA</b>	Hospitalière New Drug Application
<b>OMS</b>	Organisation mondiale de la santé
<b>PA/ SA</b>	Principe actif/ Substance active

<b>PTF %</b>	Peak-Trough Fluctuation
<b>PK</b>	Pharmacocinetique
<b>BE</b>	Bioéquivalence
<b>QC</b>	Control qualité
<b>RCP</b>	Résumé des Caractéristiques du Produit
<b>Rmax</b>	Taux maximal d'excrétion urinaire du médicament
<b>SC</b>	Sous-cutanée
<b>SCB</b>	Système de classification biopharmaceutique
<b>SADC</b>	Southern African Development Community
<b>SSC</b>	Concentration plasmatique extrapolée
<b>SSC<sub>∞</sub></b>	Concentration plasmatique extrapolée à temps infini
<b>T1/2</b>	Demi-vie d'élimination du médicament
<b>Tmax</b>	Temps, nécessaire pour atteindre Cmax,
<b>VO</b>	Voie Orale
<b>Λz</b>	Constante de vitesse d'élimination terminale
<b>US-FDA</b>	Food and Drug Administration américaine

## Glossaire

## Liste des tableaux

## Liste des figures

## Abréviations et symboles

## Sommaire

Introduction générale .....	1
<b>Chapitre I : Généralités sur le médicament.....</b>	<b>2</b>
1. Historique .....	3
2. Définitions .....	3
2.1 Aspect générale d'un médicament .....	3
2.2 Aspect scientifique d'un médicament .....	3
2.3 Aspect légale en Algérie d'un médicament .....	3
3. Cycle de vie d'un nouveau médicament .....	6
3.1 Définition réglementaire et générale du Princeps « médicament innovant » .....	6
3.2 Recherche et développement .....	7
3.3 Procédures administratives .....	8
4. Médicament générique .....	10
4.1 Historique .....	10
4.2 Définitions .....	11
4.2.1 Aspect générale .....	11
4.2.2 Aspect législatif .....	11
4.2.3 Aspect scientifique .....	12
4.2.4 Aspect économique .....	12
4.3 Différences entre un princeps et un générique .....	12
4.4 Avantages et inconvénients d'un générique .....	13
4.5 Classification pharmaceutique et statut des génériques selon leur classification : ....	14
4.6 Droit de substitution .....	15
<b>Chapitre II : « La bioéquivalence » .....</b>	<b>16</b>
1. La Biodisponibilité .....	17
1.1 Définition .....	17
1.2 Evaluation de la biodisponibilité .....	17

2.	Système de Classification Biopharmaceutique (SCB).....	19
2.1	Définitions :.....	19
2.2	Les différentes considérations du système de classification biopharmaceutique :....	19
2.3	Bioexemption (Biowaiver) « Dispense des études in vivo » :.....	23
2.4	Cas de dispense des études de bioéquivalence :.....	23
2.5	Cas où les études de bioéquivalence sont obligatoires :.....	25
2.6	Situations présentant une difficulté à l'obtention d'une bioéquivalence :.....	26
3.	La bioéquivalence :.....	28
3.1	Définition :.....	28
3.2	Déroulement d'une étude de bioéquivalence :.....	28
3.2.1	Essais de biodisponibilité in vitro : dissolution et désagrégation.....	28
3.2.2	Méthodes d'étude in vivo chez l'animal :.....	29
3.2.3	Étude de bioéquivalence chez l'homme :.....	30
3.2.4	Critères d'acceptation de la bioéquivalence :.....	38
3.3	Intérêt des études de bioéquivalence .....	40
	<b>Chapitre III : La réglementation internationale et nationale appliquée aux études de bioéquivalence.....</b>	<b>41</b>
4.	Contexte réglementaire international .....	42
4.1	Contexte réglementaire selon organisations internationales (l'organisme de référence).....	42
4.1.1	Lignes directrices émises par l'Organisation Mondiale de la Santé (l'OMS) et conférence Internationale sur l'harmonisation (ICH).....	42
4.1.2	Lignes directrices émises par la FDA (Food and Drug Administration).....	49
4.1.3	Lignes directrices émises par l'EMA ( European Medicines Agency).....	55
4.2	Contexte règlementaire selon différents pays :.....	60
4.3	Liste des sites web de quelques autorités de réglementation des médicaments identifiés au niveau mondial .....	73
5.	Contexte règlementaire national (en Algérie) :.....	75
	<b>Chapitre IV : Analyse critique de la réglementation Algérienne.....</b>	<b>76</b>
1.	Première Expérience algérienne dans les études de bioéquivalence au niveau de Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques (LNCPP) .....	77
2.	Le premier centre de bioéquivalence en Algérie SAIDAL .....	77
3.	Conclusion et perspective .....	79
	Conclusion .....	80



Résumé .....	81
Summary .....	81
Références Bibliographique .....	83
Annexe I : Plan du rapport de bioéquivalence .....	89

# Introduction générale

La recherche et le développement d'un médicament sont des procédés complexes qui font intervenir de nombreux acteurs et nécessitent la réalisation de plusieurs études. Les études de développement doivent respecter les lignes directrices des agences de santé. Ces lignes directrices permettent de définir une base de travail pour la réalisation de certaines études (étude de bioéquivalence...).

Un médicament générique est une copie d'un médicament princeps destinée à le substituer pour des raisons économiques. Le produit générique doit se conformer aux mêmes normes de qualité, d'efficacité et de sécurité que le produit princeps. Pour cela, les tests de bioéquivalence doivent être effectués pour les médicaments génériques.

En Algérie, comme d'autres pays d'Afrique, elle a imposé les études de bioéquivalence comme une étape incontournable pour l'obtention de l'AMM (autorisation de mise sur le marché) des médicaments génériques commercialisés sur leur territoire.

Ce travail a pour objectif d'une part d'étudier et de synthétiser les lignes directrices des études de bioéquivalence et d'autre part de présenter les étapes de ces études, dans un premier temps, nous rappellerons quelques détails importants sur le médicament en générale et le médicament générique ainsi que sur les études de bioéquivalence en termes d'exigences réglementaires puis dans une seconde partie nous exposerons le cadre réglementaire algérienne comparé au contexte international pour en finir avec une analyse critique de la réglementation algérienne.

# **Chapitre I : Généralités sur le médicament**

---

## 1. Historique :

Depuis longtemps chaque pharmacien fabriquait ses médicaments directement à partir des matières végétales ou minérales (Lloyd ,1911). C'est à la fin du XIXe siècle que l'industrie pharmaceutique moderne est née notamment avec le développement de la chimie qui a conduit au développement des médicaments de synthèse et à la naissance de grands laboratoires pharmaceutiques mondiaux. Récemment, l'industrie pharmaceutique est l'industrie la plus puissante au monde et un secteur dynamique avec un marché mondial aux perspectives de forte augmentation.

## 2. Définitions :

### 2.1 Aspect générale d'un médicament :

Selon la définition du dictionnaire pharmaceutique de l'OMS un médicament est une substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales (85), et tous produits pouvant être administrés à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger et modifier ses fonctions organiques. Il peut être utilisé pour combattre des bactéries, soulager une douleur, diminuer un symptôme ou pallier une carence. (84)

### 2.2 Aspect scientifique d'un médicament :

Un médicament est une composition d'un ou de plusieurs éléments d'origine chimique ou naturelle, présentant un effet thérapeutique et caractérisé par un mécanisme d'action précis dans l'organisme appelé : principe actif (molécule active), associé(s) à des substances auxiliaires inertes du point de vue thérapeutique (les excipients), mais incorporées au médicament pour en faciliter l'administration, la conservation ainsi que l'absorption par l'organisme. (85) (91)

### 2.3 Aspect légale en Algérie d'un médicament :

**Selon l'article 170 et Article 171 de la Loi n° 08-13 du 17 Rajab 1429 correspondant au 20 juillet 2008 modifiant et complétant la loi n° 85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé on entend par médicament :**

➤ Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés

curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, et tous produits pouvant être administrés à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger et modifier ses fonctions organiques.

- Toute préparation magistrale de médicament préparé extemporanément en officine en exécution d'une prescription médicale.
- Toute préparation hospitalière préparée sur prescription médicale et selon les indications d'une pharmacopée en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique ou médicament générique disponible ou adapté, dans la pharmacie d'un établissement de santé et destiné à y être dispensé à un ou plusieurs patients.
- Toute préparation officinale de médicament préparé en officine selon les indications de la pharmacopée ou du formulaire national des médicaments et destinée à être dispensée directement au patient.
- Tout produit officinal divisé défini comme étant toute drogue simple, tout produit chimique ou toute préparation stable indiquée dans la pharmacopée, préparée à l'avance par un établissement pharmaceutique qui assure sa division au même titre que l'officine ou la pharmacie hospitalière.
- Toute spécialité pharmaceutique préparée à l'avance, présentée selon un conditionnement particulier et caractérisée par une dénomination spéciale
- Tout générique qui a la même composition qualitative et quantitative en principe(s) actif(s), la même forme pharmaceutique sans indications nouvelles et qui est interchangeable avec le produit de référence du fait de sa bioéquivalence démontrée par des études appropriées de biodisponibilité.
- Tout allergène qui est tout produit destiné à identifier ou provoquer une modification spécifique et acquise de la réponse immunitaire à un agent allergisant.
- Tout vaccin, toxine ou sérum qui sont tout agent destiné à être administré à l'homme dans le but de provoquer une immunité active ou passive ou en vue de diagnostiquer l'état d'immunité.
- Tout produit radio pharmaceutique prêt à être administré à l'homme et qui contient un ou plusieurs radionucléides.
- Tout produit stable dérivé du sang.
- Tout concentré d'hémodialyse ou solutés de dialyse péritonéale.
- Les gaz médicaux (19)

**Selon Article 208 du 16 dhou el kaada1439 correspondant au 29 juillet 2018**

**Sont considérés également comme médicament :**

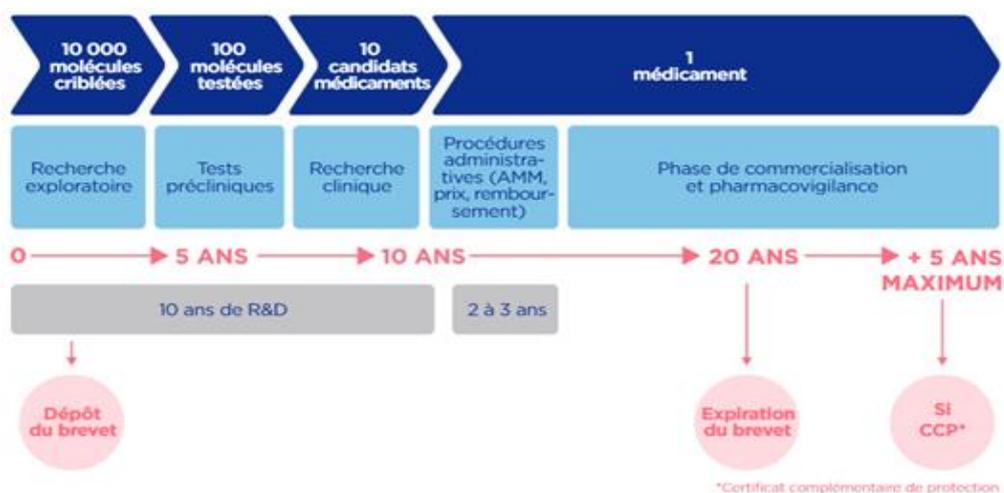
- Les produits diététiques qui renferment des substances non alimentaires leur conférant des propriétés utiles à la santé humaine.

**Sont également assimilés à des médicaments :**

- Les produits d'hygiène corporelle et produits cosmétique contenant des substances vénéneuses à des doses supérieures à celle fixées par voie réglementaire.

### 3. Cycle de vie d'un nouveau médicament :

La mise au point ou le développement d'un médicament est un processus long, coûteux et complexe ce développement commence par la découverte du principe actif et les études cliniques visant à déterminer ses caractéristiques pharmacologiques et toxicologiques ce processus peut durer entre 10 et 15 ans environ et sur 10000 molécules une seule passera toutes les étapes du développement et sera commercialisée et qui nécessite des moyens d'investissements très importants pour la mise au point d'un médicament appelé Princeps (94)



**Figure 1:** cycle de vie d'un nouveau médicament (83)

#### 3.1 Définition réglementaire du Princeps « médicament innovant » :

Un princeps est un médicament qui incorpore pour la première fois un principe actif ayant été isolé ou synthétisé par un laboratoire pharmaceutique et qui sera dès lors protégé par un brevet d'une durée variable donnant ainsi au laboratoire, l'ayant déposé, l'exclusivité de son exploitation et de sa commercialisation

De la recherche jusqu'au consommateur, la vie d'un médicament princeps suit un cycle précis, ce dernier peut être divisé en trois principales étapes, la première étape « Préparation » concerne la recherche et le développement, la deuxième étape « Autorisation » englobe les procédures administratives pour la commercialisation du médicament. Enfin, la dernière étape « utilisation » est la commercialisation et la

pharmacovigilance. (83)

## 3.2 Recherche et développement :

### a. Recherche :

Une étude sur des milliers de molécules sera lancée pour ensuite sélectionner une centaine de molécules éventuellement efficaces, une fois ces molécules potentiellement efficaces découvertes, un brevet sera déposé permettant de protéger l'innovation liée à ces molécules pendant 20 ans.

Cette étape est obligatoire pour la fabrication d'un médicament suivie par des essais précliniques et d'autres cliniques. (87)

### b. Les études précliniques et cliniques :

L'étude préclinique a pour but de s'assurer que les molécules sélectionnées ont un effet pharmacologique qui peut conduire à une application thérapeutique, ne sont pas toxiques et ne présentent pas d'effets secondaires indésirables, sont maniables. On utilise pour cela des tests réalisés sur des systèmes moléculaires inertes, des cellules et des cultures de cellules. Si ces tests sont concluants, des expériences sont alors menées chez l'animal.

Lorsque les essais sur animaux donnent des résultats concluants, on passe aux essais sur l'homme, C'est l'étape clé dans la fabrication d'un médicament, mais également la plus critique. Ces essais comprennent quatre phases principales :

- **Phase I (Tolérance) :** c'est au cours de cet essai que se font les premières administrations sur l'être humain sain, on étudie au cours de cette phase la sécurité du médicament et ses interactions
- **Phase II (efficacité) :** ils portent sur un faible nombre de malades, ceci permet d'établir la dose optimale du produit.
- **Phase III (Rapport risques / bénéfiques) :** ils sont réalisés sous forme comparative sur un grand groupe de malades et visent à se mettre dans les futures conditions d'emploi, ils permettent de juger de l'efficacité et de la tolérance du produit.
- **Phase IV:** réalisés une fois le médicament commercialisé sur un nombre de patients souvent très important, ils permettent d'approfondir la connaissance du médicament dans les conditions réelles d'utilisation et d'évaluer à grande échelle sa tolérance, la pharmacovigilance accompagne le médicament tout accident de santé lié à la prise

d'un médicament est signalé dans un délai obligatoire aux instances réglementaires et permet ainsi de détecter des effets indésirables très rares qui n'ont pu être mis en évidence lors des autres phases d'essai (94)

### 3.3 Procédures administratives :

#### 3.3.1 Format CTD (Common Technical Document) :

C'est une forme de présentation du dossier pharmaceutique constituée de 5 modules qui a révolutionné les processus réglementaires régissant le médicament. En effet, il s'agit d'une forme harmonisée, recommandée par l'ICH (International Conference Of Harmonization) qui pour les industries, a permis les soumissions de demandes d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) sous le même format, qu'importe l'autorité réglementaire à laquelle s'adresse le demandeur. (21)

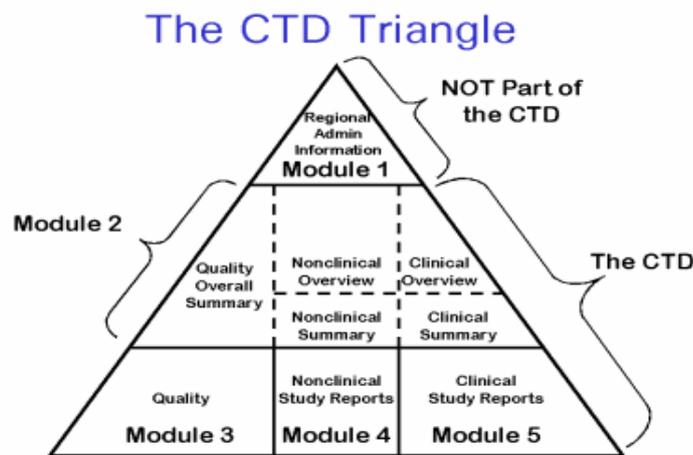


Figure 2: les 5 modules de CTD (21)

#### 3.3.2 Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) :

La demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) est adressée à l'autorité compétente et comporte une description détaillée et précise du médicament le dossier de demande d'AMM d'un médicament doit répondre à trois exigences : la qualité, la sécurité et l'efficacité. (94)

La demande d'enregistrement d'un médicament en Algérie est adressée à la direction des produits pharmaceutiques du Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière. L'autorisation de mise sur le marché (AMM) est accordée par le ministre chargé de la santé après avis de ANPP ( Agence nationale des produits pharmaceutiques) . (64)

Le tableau 1 représente les différents chapitres constituant le dossier d'AMM exigés par le ministère de la santé algérien, par le Décret exécutif n°92-284 du 6 juillet 1992

**Tableau 1: Parties constituant le dossier d'AMM**

<b>Partie I</b>	Pharmaceutique (Galénique et analytique)	Qualité
<b>Partie II</b>	Pharmacologique	Sécurité
<b>Partie III</b>	Toxicologique	
<b>Partie IV</b>	Clinique	Efficacité

## 4. Médicament générique :

Un médicament générique est une copie d'un médicament princeps destinée à le substituer pour des raisons économiques car le médicament générique coûtant moins que son équivalent de marque d'origine. L'une des stratégies visant à réduire le coût des médicaments et partant, à réduire sa contribution au coût total des soins de santé

Il s'agit d'une spécialité interchangeable et donc elle doit démontrer la bioéquivalence avec la spécialité de référence.

### 4.1 Historique :

L'utilisation du médicament générique remonte à une histoire ancienne, bien avant que le mot générique ne soit connu du vocabulaire de la profession (36). Les génériques étaient une pratique courante chez le médecin qui prescrivait tout simplement une molécule répertoriée à la pharmacopée et chez le pharmacien qui préparait et dispensait au patient ce médicament. Par ailleurs, le pharmacien délivre un médicament sans ordonnance. Aux Etats-Unis c'est l'amendement 1951-Humphrey-Du Rhum de la loi de 1938 qui a obligé la présentation d'une ordonnance médicale pour l'achat des médicaments (79)

Les Etats-Unis d'Amérique est le premier pays où sont apparus des copies de spécialité ou médicaments génériques et en 1920, la notion des génériques est connue avec l'aspirine par l'industrie Bayer (8)

Mais, en vérité ce ne sont que des médicaments issus de la copie de spécialités déjà existantes avec un changement de formulation ou de caractéristiques pharmaceutiques. Ces changements prétendaient apporter des améliorations devant garantir un droit au brevet, mais ils se sont révélés être parfois dangereux comme cela a été décrit dans le cas de l'Élixir sulfanilamide. Ce dernier a causé la mort de 107 personnes (11)

Par la suite la FDA a décidé de réviser les médicaments et de les définir selon leur état d'efficacité et de sécurité. Avant 1962, la FDA accordait une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ou 'New Drug Application' (NDA) à un médicament par un visa garantissant sa sécurité selon la loi de 1938 (37)

Cette loi exige des laboratoires qu'ils prouvent l'innocuité d'un médicament avant de l'introduire sur le marché et autorise les inspecteurs du Ministère de la Santé Publique (MSP) à spécifier l'aspect légal de certaines procédures qui peuvent être complaisantes (11)

En 1962, l'amendement de Kefauver Harris est apparu obligeant la food and drug administration FDA à approuver l'efficacité et contrôler la sécurité des nouveaux médicaments ; Mais aussi à réviser les médicaments qui ont été mis sur le marché depuis 1938 (79)

Au sein de la FDA, il y a une commission appelée 'Drug Efficacy Study Implementation' (DESI) qui a été chargée de réviser tous ces médicaments. A la suite de cette révision, la DESI a garanti l'efficacité et la sécurité de ces produits. Cette commission a classé les médicaments en plusieurs catégories, ainsi la première catégorie comprenait les copies de médicaments conformes aux normes imposées. Ils ont été publiés en 1968 par la FDA sous le nom de 'generic drug'. C'est la première fois que le terme générique faisait son apparition dans le registre fédéral. Ensuite, des AMM commencèrent à émerger pour ces catégories de médicaments. C'est ainsi que l'appellation générique s'est élargie à toutes les copies de spécialités dont le brevet était expiré (11) (76)

## 4.2 Définitions :

### 4.2.1 Aspect générale :

Un médicament générique est un produit identique au médicament d'origine qui lui sert de modèle, utilise un principe actif déjà connu et déjà utilisé auparavant dans un princeps. Et certains composants dépourvus d'activité thérapeutique, appelés

« Excipients » et utilisés notamment pour donner sa forme ou son goût au médicament, peuvent varier entre le médicament d'origine et son générique.

Lorsque le brevet accordé pour l'exploitation d'un princeps est expiré n'importe quel laboratoire peut mettre au point un médicament qui le copie et utilise le même principe actif.

De façon générale, l'un ou l'autre peut être utilisé indifféremment, avec une efficacité équivalente. C'est pourquoi la loi autorise les pharmaciens à remplacer les médicaments prescrits par leurs équivalents génériques : c'est ce qu'on appelle le **droit de substitution**. (57)

### 4.2.2 Aspect législatif :

En Algérie, le Décret exécutif n°92\_284 du 6 juillet 1992 définit dans son article 4 le médicament générique comme toute spécialité dont la composition est essentiellement similaire à un produit pharmaceutique original, lorsqu'il a la même composition qualitative et quantitative en principe(s) actif(s), qu'il est présenté sous la même forme

pharmaceutique et que lorsque nécessaire, la bioéquivalence avec le premier produit a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité

#### 4.2.3 Aspect scientifique :

Le générique est une spécialité ayant la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique, et dont la bioéquivalence avec l'autre spécialité (servant de modèle), a été démontré par des études appropriées de bioéquivalence. En théorie, la posologie, les indications, contre-indications, les effets secondaires et les garanties d'innocuité sont les mêmes.

#### 4.2.4 Aspect économique :

Le médicament générique a l'avantage d'offrir pour le malade le même traitement que le médicament original avec un moindre coût (42)

### 4.3 Différences entre un princeps et un générique :

La principale différence qui existe entre les médicaments génériques et les princeps est résumés dans le tableau suivant :

**Tableau 2: Comparaison entre princeps et générique (77)**

Princeps	Générique
- Coût élevé	- Moins cher
- Incorporé pour la première fois un principe actif isolé ou synthétisé	- Utilise un principe actif déjà connu et déjà utilisé
- Procédure d'AMM complète	- Procédure d'AMM simplifiée
- Protégé par un brevet	- Après expiration du brevet
- Détient le marché	- Difficulté à s'imposer sur le marché
- Essais cliniques	- Etudes de bioéquivalence

#### 4.4 Avantages et inconvénients d'un générique :

Les avantages et inconvénients des médicaments génériques sont résumés dans le tableau suivant :

**Tableau 3: Avantages et inconvénients des génériques (9)**

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sur le plan économique, le principal avantage est le coût, les génériques sont moins chers.</li> <li>- Sur le plan financier, ils sont à la portée d'une large classe de la population.</li> <li>- Outil permettant la viabilité, l'efficacité et la couverture médicale dans le pays.</li> <li>- Produit de rechange en cas de rupture des médicaments originaux.</li> <li>- Permet de casser les situations de monopole détenu par certains laboratoires.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Le refus des patients (principal inconvénient)</li> <li>- L'absence de continuité constituant un handicap majeur pour les professionnels de santé.</li> </ul>

## 4.5 Classification pharmaceutique et statut des génériques selon leur classification :

### 4.5.1 Classe des équivalents pharmaceutiques :

Ces produits sont des copies totalement identiques au produit leader. Ils ont les mêmes principes actifs, ils possèdent la même forme chimique et galénique, au même dosage, à la même concentration et la même voie d'administration. Ils sont appelés aussi les génériques intégraux (56) (76)

La Fédération Internationale de la Pharmacie (FIP) stipule que ces produits sont des produits médicaux répondant aux normes réglementaires, aux mêmes standards de qualité, de sécurité, d'efficacité et sont bio-équivalents. Ils contiennent la même quantité de principes actifs et administrés par la même voie avec le même dosage (21).

Il n'est pas précisé dans les textes s'ils devront être comparés à leurs produits de référence. En effet, c'est par rapport à ceux-ci que leur biodisponibilité devra être comparée.

### 4.5.2 Classe des alternatives pharmaceutiques :

Ce sont des copies qui reproduisent l'activité thérapeutique du médicament original mais qui présentent une différence dans la formulation chimique (ex : différence de sel, ester...), la forme galénique, le dosage ou l'efficacité.

#### ✓ Génériques équivalents :

Des produits qui diffèrent seulement de leurs homologues originaux par la formulation, peuvent se révéler bio-équivalents lors des tests comparés in vivo. Ils sont ainsi interchangeables avec leurs homologues originaux.

Les changements de formulation, d'excipients et de la forme galénique ne doivent pas modifier l'équivalence thérapeutique. Cependant, seulement les tests in vitro sont demandés dans Autorisation de Débit de Spécialité Pharmaceutique ADSP (11).

#### ✓ Génériques plus :

Des copies qui apportent une amélioration au médicament original sur le plan du dosage, de la forme galénique, de la tolérance ou d'efficacité (l'apport d'un système réservoir par exemple) ces génériques doivent également prouver leur bioéquivalence avec le médicament d'origine. (56)

#### 4.6 Droit de substitution :

On entend par droit de substitution le droit accordé au pharmacien de remplacer un médicament prescrit, par un autre de la même famille et de la même classe thérapeutique sans recourir à l'autorisation du médecin prescripteur. (21)

Cette opération a pour but de résoudre les problèmes d'exécution des ordonnances en mettant en exergue le volet économique de facturation afin d'être en concordance avec les taux de remboursement des mutuelles et des assurances. Il s'agit avant tout d'une adaptation, où la responsabilité et la compétence de l'officinal seront mises à profit pour solutionner un aspect économique important du montage institutionnel de l'AMO pas nécessairement en sa faveur. En effet, la substitution baissera sans aucun doute le chiffre d'affaires des officines. La rémunération compensatrice de l'officinal devra être envisagée à juste titre dans la problématique, en dehors du principe acquis de sa marge bénéficiaire. (74)

## **Chapitre II : « La bioéquivalence »**

---

## 1. La Biodisponibilité :

En règle générale, pour qu'un PA puisse agir sur son site d'action, il faut qu'il soit présent en quantité suffisante dans la circulation sanguine générale.

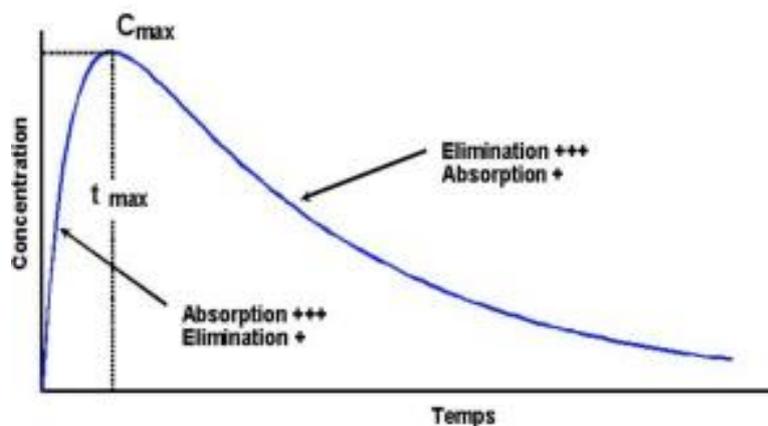
### 1.1 Définition :

La biodisponibilité est l'évaluation de la fraction de la dose administrée présente dans la circulation sanguine générale et la vitesse à laquelle elle l'atteint. (92)

### 1.2 Evaluation de la biodisponibilité :

Pour évaluer une biodisponibilité, on utilise :

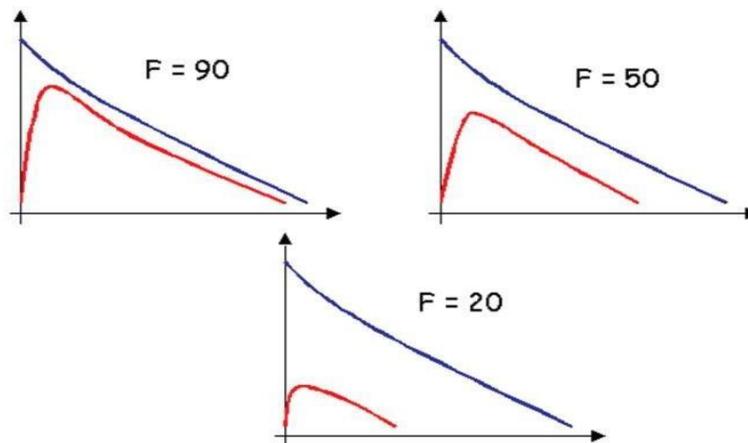
1. **La fraction biodisponible**, exprimée par le **facteur F**, il varie de 0 à 1 et représente la fraction de la dose administrée disponible dans la circulation générale. Par définition, par voie intraveineuse (IV), 100% de la dose administrée sera présente dans la circulation générale, donc  $F = 1$ . Pour une administration par Voie Orale (VO), le PA devra passer la barrière intestinale, il sera ensuite éventuellement métabolisé par le foie (effet de premier passage hépatique) avant d'atteindre la circulation générale, on retrouvera donc seulement une fraction de la dose administrée, donc  $0 < F < 1$ .
2. **Le facteur vitesse**, évalué en prenant en compte la concentration maximale atteinte dans la circulation générale notée **C<sub>max</sub>** et le délai d'obtention de cette concentration noté **T<sub>max</sub>**.



**Figure 3:** evolution de concentration plasmatique du principe actif après administration extravasculaire en fonction du temps(92)

Pour calculer le facteur F de biodisponibilité, on compare les aires sous la courbe des concentrations en fonction du temps (ASC) ou AUC (Area Under the Curve) après

l'administration de chaque forme. Ces aires sont proportionnelles à la quantité de PA présent dans la circulation générale.



**Figure 4: variation du facteur F de 3 médicaments selon la voie d'administration (iv\vo) (92)**

Il est important de distinguer :

- La **biodisponibilité absolue** qui représente le rapport de la fraction biodisponible d'une voie d'administration donnée à celle obtenue par voie IV (100%, par définition), dans le but de calculer la dose à administrer lors d'un relais de la voie IV par une autre voie.
- La **biodisponibilité relative** qui correspond à la comparaison de la fraction disponible au cours du temps de deux formes du médicament administrées par une même voie (ex : comprimé vs sirop) ou de deux formes administrées par deux voies distinctes. Pour effectuer cette comparaison, on utilise les paramètres F, Cmax et Tmax. Elle permet d'évaluer la bioéquivalence entre deux médicaments ou entre deux voies d'administration. (92)

**N.B :** La quantité de médicament ayant atteint la circulation générale peut être quantifiée par la surface sous la courbe (SSC), qui représente l'exposition de l'organisme au médicament.

## 2. Système de Classification Biopharmaceutique (SCB)

### 2.1 Définitions :

Le système de classification biopharmaceutique (SCB) a été proposé par *Gordon L.Amidon et al* en 1995, Il s'agit d'un cadre scientifique pour la classification des substances actives en fonction des propriétés physico-chimiques clés afin d'optimiser le travail de pré-formulation et de passer plus rapidement à l'étape de formulation, le système de classification biopharmaceutique (SCB) permet d'estimer la biodisponibilité *in vivo* des substances actives et basé sur quatre classes en fonction de leur **solubilité aqueuse** et leur **perméabilité intestinale** : (2)

- Classe I Solubilité élevée      Perméabilité élevée
- Classe II Solubilité faible      Perméabilité Élevée
- Classe III Solubilité élevée      Perméabilité Faible
- Classe IV Solubilité faible      Perméabilité Faible

Lorsqu'il est combiné avec la dissolution du médicament et un examen critique des excipients, le SCB prend en compte les principaux facteurs qui régissent la vitesse et le degré d'absorption des médicaments de formes solides administrées par voie orale à libération immédiate : composition excipient, dissolution, solubilité et perméabilité intestinale. (62)

### 2.2 Les différentes considérations du système de classification biopharmaceutique :

En 2000, Food and Drug Administration Américaine (US-FDA) a été le premier organisme de réglementation à publier des lignes directrices à l'intention de l'industrie décrivant comment respecter les critères de demande de dérogation d'études de l'étude de bioéquivalence *in vivo* de médicaments hautement solubles et hautement perméables (SCB Classe I). Par la suite, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et l'Agence européenne des médicaments (EMA) ont publié des lignes directrices recommandant la façon d'obtenir la SCB biowaivers pour les médicaments de Classe III (solubilité élevée, faible perméabilité), en plus des médicaments de Classe I.

En 2015, l'US-FDA est devenue plus harmonisée avec l'EMA et l'OMS après la publication de deux lignes directrices à l'intention de l'industrie définissant les critères d'obtention du SCB biowaivers pour les médicaments de Classe I et de Classe III. (1)

Le tableau suivant résume les différentes considérations du SCB au niveau international.

**Tableau 4 : Comparaison des directives internationales sur le SCB (1)**

Attribut / Critère	Paramètre	Type de SCB Bioexemption considéré par agence		
		US-FDA I et III	EMA I et III	OMS I et III
Comparaison de Formulation à la référence ou au risque	<b>Type</b>	-Formes posologiques orales solides Libération immédiate ;	-Formes posologiques orales solides LI	-Formes posologiques orales solides LI;
		-Applicable aux équivalents pharmaceutiques; -Peut être applicable aux alternatives pharmaceutiques avec justification	- Applicable aux équivalents pharmaceutiques ou aux alternatives	- Applicable aux équivalents pharmaceutiques ou aux alternatives
	<b>Exclu</b>	- Tout produit conçu pour être absorbé dans la cavité buccale (comprimés buccaux ou sublinguaux)	- formulations buccales, sublinguales et orodispersibles avec absorption dans la cavité buccale	- Les comprimés orodispersibles sont éligibles s'il n'y a pas d'absorption sublinguale ou buccale
	- Médicaments à index thérapeutique étroit	- Médicaments à index thérapeutique étroit	- Médicaments à index thérapeutique étroit	

<b>Excipients acceptables</b>	<p><b>Classe I :</b> excipients habituels dont la quantité correspond à la fonction recherchée (par exemple, lubrifiant); ne contient aucun excipient (par exemple des surfactants et des sucres alcooliques comme le mannitol et le sorbitol) susceptible d'affecter le taux ou l'ampleur de l'absorption du médicament</p> <p><b>Classe III :</b> : qualitativement identique et quantitativement très similaire</p>	<p><b>Classe I :</b> excipients bien établis en quantité habituelle ; qualitativement et quantitativement les mêmes pour les excipients critiques (par exemple, les tensioactifs, le mannitol et le sorbitol) qui affectent la biodisponibilité;</p> <p><b>Classe III :</b> qualitativement identique et quantitativement très similaire</p>	<p><b>Classe I :</b> excipients connus en quantités habituelles; les excipients critiques (par exemple, les tensioactifs, le mannitol et le sorbitol) ne doivent pas différer qualitativement ou quantitativement.</p> <p><b>ClasseIII:</b> qualitative ment identique et quantitativement très similaire</p>
	<b>PA</b>	Pour une prodrogue : le site de conversion déterminera si sa perméabilité ou celle du médicament actif doit être déterminée	Non éligible si ester, éther, isomère, mélange d'isomère complexe ou dérivé différent,

<b>Conditions de solubilité / haute solubilité</b>	<b>Volume</b>	Soluble dans 250 mL ou moins	Soluble dans 250 mL	Soluble dans 250 mL ou moins
	<b>pH</b>	Entre 1 et 6,8. Nombre de base de conditions de pH sur les caractéristiques d'ionisation de la substance médicament euse testée pour inclure le pH = pKa; pH = pKa + 1; pH= pKa - 1 et à pH = 1 et 6,8	Entre 1 et 6,8 (de préférence à pH 1,2, 4,5 et 6,8 plus le pKa si entre 1 et 6,8)	Sur la plage de 1,2 à 6,8
	<b>Température</b>	37 ° C ± 1	37 ° C ± 1	37 ° C ± 1
	<b>Unité étudiée</b>	Plus haute résistance	Plus haute dose thérapeutique unique	Plus haute dose thérapeutique unique <b>ClasseIII:</b> Qualitativement identique et quantitativement très similaire

<b>Moment de la mesure du pH</b>	Après addition du médicament	Avant et après l'addition du médicament Non éligible si ester, éther, isomère, mélange d'isomère, complexe ou dérivé différent	Non précise
<b>Comment évaluer la perméabilité</b>	<b>Premier choix</b> - Haute perméabilité si Fa humain $\geq$ 85%	- Haute perméabilité si Fa humain $\geq$ 85%	Fa humain $\geq$ 85%

<b>Linéarité du profil pharmacocinétique in vivo</b>	Linéaire	Linéaire	Linéaire
<b>Critères de dissolution rapide et complète ;</b>	Rapide Classe I: $\geq$ 85% 30 min Classe III: $\geq$ 85% 15 min	Rapide/ très rapide Classe I: $\geq$ 85% 30 min Classe III: $\geq$ 85% 15 min	Rapide/très rapide Classe I: $\geq$ 85% 30 min Classe III: $\geq$ 85% 15 min
<b>Comparaison du profil de dissolution</b>	<b>Appareil</b> Panier (appareil USP I) à 100 tr / min ou palettes (appareil USP II) à 50 tr / min ou à 75 tr / min lorsque cela est dûment justifié	Habituellement le panier à 100 tours ou les pagaies à 50 tours	Panier à 100 tours ou pagaies à 75 tours
<b>Volume</b>	500 ml	900 ml	900 ml
<b>Milieu</b>	3 pH (HCl 0,1 N ou fluide gastrique simulé sans enzyme, 4,5, 6,8) Agent de surface déconseillé Pas de solvant organique	3 pH (HCl 0,1 N ou fluide gastrique simulé sans enzyme, 4,5, 6,8) Sans surfactant Sans solvant organique	3 pH (1,2, 4,5, 6,8) Sans surfactant
<b>Temps d'échantillonnage</b>	Recommander 5, 10, 15, 20, 30 min	Recommander 10, 15, 20, 30, 45 min	Recommander 10, 15, 20, 30, 45 min
<b>Enzyme</b>	Oui dans le cas d'une enveloppe de gélule de gélatine	Oui dans le cas d'une enveloppe de gélule de gélatine	Oui dans le cas d'une enveloppe de gélule de gélatine

### 2.3 Bioexemption (Biowaiver) « Dispense des études in vivo » :

Le terme « Bioexemption » ou « Biowaiver » signifie que des études de biodisponibilité et / ou de bioéquivalence in vivo peuvent être abandonnées (c'est-à-dire qu'elles ne sont pas considérées comme nécessaires lors de l'approbation de mise sur le marché d'un produit pharmaceutique). Au lieu de mener des études in vivo coûteuses et fastidieuses, un test de dissolution pourrait être utilisé comme base de substitution pour décider si deux produits pharmaceutiques sont équivalents. Cette dérogation est limitée aux substances médicamenteuses possédant une grande solubilité, une perméabilité intestinale élevée et uniquement pour les formes solides à libération immédiate. La raison de cette restriction est que le médicament dans ces conditions se comporte comme une solution et donc la dissolution ne limite pas la biodisponibilité. Dans ce cas, la composition du produit pharmaceutique est négligeable et insignifiante à condition que les excipients n'influencent pas l'absorption du principe actif à travers la paroi du tube digestif. (62)

L'avantage majeur de cette dérogation est de simplifier les procédures d'approbation des produits pharmaceutiques et de réduire le temps et le coût des nouveaux produits sur le marché. Cette réglementation vise à réduire la charge réglementaire sans sacrifier la qualité des produits pharmaceutiques. (14)

### 2.4 Cas de dispense des études de bioéquivalence :

On considère comme équivalents et ce sans avoir besoin d'études complémentaires, les médicaments donnés ci-après, toutefois les autorités réglementaires se réservent le droit de demander des études complémentaires quand elles le jugent nécessaire (95)

- ✓ Médicament dont la substance active est de Classe I et Classe III avec une dissolution in vitro très rapide (dissolution > 85 % en un temps  $T \leq 15$  minutes) et dont les excipients qui pourraient influencer sur la biodisponibilité sont qualitativement et quantitativement les mêmes, les autres excipients sont qualitativement identiques et quantitativement très similaires.
- ✓ Médicament n'ayant pas un index thérapeutique étroit
- ✓ Les préparations parentérales (IV, IM, SC...) sous forme d'une solution aqueuse contenant la même substance active à la même concentration que le médicament de référence et avec les mêmes excipients ou des excipients similaires et à des concentrations comparables à celles du médicament de référence (les mêmes

principes sont applicables pour les solutions huileuses parentérales dans le cas où le même véhicule huileux est utilisé).

- ✓ Médicament à usage orale de forme solide à libération immédiate et à action systémique (non applicables pour des formulations sublinguales, buccales ou orodispersibles)
- ✓ Les solutions à usage oral (sirops, solutions alcooliques ou teintures), contenant la même concentration de substance active que le médicament de référence, ainsi que les mêmes excipients à des concentrations comparables
- ✓ Les gaz médicaux
- ✓ Médicaments sous forme de poudre destinés à être reconstitués en solution
- ✓ Les médicaments à usage auriculaire ou ophtalmique sous forme de solution aqueuse contenant la même substance active à la même concentration et les mêmes excipients à des concentrations comparables.
- ✓ Les médicaments sous forme de solutions aqueuses pour inhalation par nébuliseur ou des gouttes nasales, destinés à être administrés par un dispositif identique et contenant la même substance active à la même concentration et les mêmes excipients à des concentrations comparables.
- ✓ Les médicaments à usage topique préparés sous forme de solution aqueuse et contenant la même substance active à la même concentration et les mêmes excipients à des concentrations comparables.

**NB :**

L'utilisation de certains excipients différents, doit démontrer qu'elle n'affecte pas la biodisponibilité, l'innocuité et/ou l'efficacité du médicament, comme c'est le cas pour :

- ✓ Les tampons, les conservateurs et les antioxydants pour les préparations parentérales,
- ✓ Les excipients connus avoir un effet sur le transit gastro-intestinal, la perméabilité gastro-intestinale et donc l'absorption ou la stabilité de la SA dans le tube digestif.
- ✓ Les conservateurs, les tampons, les isotonisants et les viscosifiants pour les médicaments à usage local (auriculaire, ophtalmiques...). (95)

## 2.5 Cas où les études de bioéquivalence sont obligatoires :

Une étude de bioéquivalence est obligatoire lorsque le demandeur modifie la composition qualitative en excipients, ainsi que le dosage du principe actif et/ou une amélioration galénique (90)

Pour une procédure Abbreviated New Drug Application (ANDA), les études in vivo sont obligatoires pour les versions de génériques apportant une modification telle qu'un changement de forme, de dosage, de voie d'administration, une amélioration dans l'efficacité, une indication nouvelle et les associations de médicaments. Cependant, et particulièrement pour les produits topiques les changements de couleurs, de forme galénique, de dosage, de conservateur ou de conditionnement, d'excipient et dans certaines limites d'emballage sont tolérées s'ils respectent les conditions de sécurité et ne modifient pas l'efficacité. De plus, il existe des substances pharmaceutiques qui sont exonérées de tests de bioéquivalence et dont la liste est à la disposition des industriels. Si un produit est dispensé de test de bioéquivalence, il peut bénéficier d'une ANDA initiale jusqu'à inspection. (3)

Hormis les cas décrits ci-dessus, il est recommandé de démontrer une constatation d'équivalence entre le produit faisant l'objet d'une AMM et le médicament de référence. Cette recommandation concerne plus particulièrement :

- ✓ Les produits à libération immédiate administrés par voie orale dotés d'une action systémique, lorsqu'un ou plusieurs des critères suivants s'appliquent :
  - Médicaments indiqués pour un état grave nécessitant une efficacité thérapeutique garantie
  - Index thérapeutique étroit
  - Pharmacocinétique compliquée par une absorption incomplète, une élimination ou un métabolisme élevé lors du premier passage
  - Propriétés physicochimiques défavorables
  - Problèmes de biodisponibilité connus
  - Proportion élevée des excipients par rapport au principe actif
- ✓ Les produits à action systémique destinés à être administrés par une autre voie que la voie orale ou parentérale tel que les dispositifs transdermiques, gomme à mâcher et suppositoires.
- ✓ Les produits à libération modifiée à action systémique, du fait de l'augmentation brusque et prématurée du profil de concentration et de l'influence importante des

interactions alimentaires.

- ✓ Les associations en proportions fixes ayant une action systémique où au moins un composant nécessite une étude *in vivo*.
- ✓ Les produits à action non systémique ne se présentant pas sous forme de solution (Pour ce type de produit, le concept de bioéquivalence ne convient pas. L'équivalence doit être démontrée par des études cliniques ou pharmacodynamiques comparatives et/ou *in vitro*). (12)

## 2.6 Situations présentant une difficulté à l'obtention d'une bioéquivalence :

- **Systèmes de distribution comme les patches :**

En Europe (UE), pour un même principe actif, les patches ne sont pas interchangeables. En effet, le système peut modifier la biodisponibilité du produit (41).

- **Inhalateur antiasthme comme le beclométhasone et le salbutamol :**

Actuellement en Grande-Bretagne, on exige les tests *in vivo* pour l'octroi de l'AMM, mais en réalité, on ne peut pas détecter les quantités des particules très fines qui pénètrent dans les voies aériennes périphériques. Autrement dit, les concentrations plasmatiques ne reflètent pas les quantités se trouvant au niveau du site actif, notamment les particules très fines au niveau des voies aériennes périphériques. Aux USA, la FDA n'exige pas les tests *in vivo*. Les données sur l'équivalence d'efficacité et de qualité peuvent être rétrospectives sur la base de données clinique (17).

- **Produits d'effet biologique :**

Exemple : les hormones et les polypeptides : en Europe, toutes les marques de médicaments à base de contraceptifs et d'hormones substitutives sont considérées comme des marques uniques, les hormones et les polypeptides ne peuvent être reproductibles (68 ; 41 ; 15).

- **Produits de biotechnologie :**

La grande variabilité des techniques et des procédés de production ne peut permettre l'équivalence entre les mêmes produits (95).

- **Produits à marge thérapeutique étroite (MTE) :**

Ces produits peuvent être aussi des cibles de génériques. Cependant leur généricabilité reste moins fréquente (cas des anticancéreux, des antiépileptiques, des psychotropes, des antiarythmiques...). La difficulté, c'est qu'un minime changement dans le dosage peut entraîner une variation d'efficacité ou de tolérance : ils présentent donc un risque

lors des tests de bioéquivalence *in vivo*. Il faut savoir garantir une sécurité des volontaires lors de ces tests. Sur le plan du résultat, la biodisponibilité doit être dans la marge de sécurité étroite du médicament. Il faut par ailleurs que les conditions des tests soient conduites de manières très strictes afin de s'assurer que la valeur de biodisponibilité trouvée lors du test peut être la même que la valeur réelle que pourraient avoir les patients (22).

Il existait dans le commerce, les versions pour certains médicaments à Marge Thérapeutique Étroite (MTE) auxquelles on avait déconseillé l'interchangeabilité car elles n'étaient pas bioéquivalentes (59), par exemple en Grande-Bretagne où les différences marques de lithium et de cyclosporine sont prescrites comme des produits de marque et ne sont pas interchangeables (41). D'autres auteurs ont cité la warfarine, la pancréalipase, la théophylline et la primidone comme des produits spécifiques dont l'usage en tant qu'alternatives génériques a induit des problèmes thérapeutiques et cliniques (102). De même, les substitutions par génériques de la carbamazépine ont fait l'objet de rapport d'exacerbation de crises (59) et de toxicité médicamenteuse.

### 3. La bioéquivalence :

#### 3.1 Définition :

Deux médicaments contenant la même substance active (PA) sont considérés comme bioéquivalents s'ils sont pharmaceutiquement alternatifs ou équivalents et leur biodisponibilité après administration des mêmes doses se situe dans les limites prédéfinies acceptables. Ces limites sont fixées pour garantir des performances comparables *in vivo*, à savoir la similarité en termes de sécurité et d'efficacité. (44)

#### 3.2 Déroulement d'une étude de bioéquivalence :

La biodisponibilité ou la bioéquivalence peuvent être déterminées par plusieurs méthodes *in vivo* ou *in vitro*. Le choix de la méthode utilisée dépend de l'objectif de l'étude, des méthodes analytiques disponibles et de la nature du produit étudié. La Food and Drug Administration (FDA) propose la classification suivante des méthodes acceptées dans l'ordre décroissant de leur sensibilité, reproductibilité et exactitude :

- Un test *in vivo* chez l'homme dans lequel la concentration en principe actif, ou fraction active et ses métabolites actifs dans l'ensemble : sang, plasma, sérum et d'autres liquides biologiques appropriés est mesurée en fonction du temps.
- Un test *in vitro* qui a été corrélé à un test *in vivo*.
- Un test *in vivo* chez l'animal qui a été corrélé à un test *in vivo* chez l'homme.
- Un test *in vivo* chez l'homme dans lequel l'excrétion urinaire de la fraction active et ses métabolites sont mesurés en fonction du temps.
- Un test *in vivo* chez l'homme dans lequel l'intensité d'un effet pharmacologique est mesurable en fonction du temps.
- Des études cliniques contrôlées chez l'homme. (78)

##### 3.2.1 Essais de biodisponibilité *in vitro* : dissolution et désagrégation

Un essai *in vitro* consiste à effectuer des tests de cinétique de dissolution et de désagrégation d'un produit dans l'eau distillée. Ces tests se font par l'intermédiaire d'un appareil d'options normalisées. Les résultats sont représentés par des valeurs en pourcentage de dissolution à différents temps exprimés en heures. Les valeurs obtenues peuvent être comparées à une échelle de référence de biodisponibilité connue.

Dans une étude séparée des deux produits, dans les mêmes conditions expérimentales spécifiées, l'analyse consiste à révéler les différences et les écarts entre les deux

produits au niveau de la cinétique de dissolution et de la biodisponibilité (les valeurs de la forme galénique générique par rapport aux valeurs de la forme galénique originale). Une différence significative par comparaison au produit de référence, signifie une modification de cinétique d'absorption. Ce qui peut conduire à une non bioéquivalence lors des tests de biodisponibilité *in vivo*. Par ailleurs, bien que les biodisponibilités soient les mêmes *in vitro*, ceci ne permet pas de conclure à une bioéquivalence des deux produits, mais tout simplement qu'ils sont équivalents du point de vue chimique et pharmaceutique.

Pour une approche réelle de la biodisponibilité biologique, c'est seulement l'étude *in vivo* qui permet de conclure que deux produits sont ``bioéquivalents``.

Toutefois, les tests *in vitro* ont l'avantage d'être répétés aisément pour affiner les résultats ou pour les recontrôler, particulièrement, pour les formes orales solides dont le succès galénique est délicatement acquis et ne peut être affirmé qu'à la suite des essais de dissolution. C'est par ces tests, que le fabricant du générique peut s'assurer de la qualité physico-chimique de la forme galénique qu'il a développé pour son produit. (62)

### 3.2.2 Méthodes d'étude *in vivo* chez l'animal :

Les études de biodisponibilité chez l'animal ne sont envisageables que lorsque :

- les études *in vivo* chez l'homme ne sont pas réalisables,
- ou bien, on ne dispose pas d'essai *in vitro* approprié.

Les particularités biologiques existant entre les espèces animales utilisées en pharmacocinétique expliquent les différences observées au niveau de la résorption, de la diffusion, de la biotransformation et de l'élimination des médicaments.

Ces différences sont telles que la transposition des résultats à l'homme n'est pas toujours facile à réaliser.

Cependant certains auteurs ont pu établir une corrélation des résultats entre diverses espèces.

Les études chez l'animal permettent de prévoir ce qui va se passer chez l'homme, autrement dit établir le profil pharmacocinétique d'un nouveau produit chez l'homme à partir des résultats trouvés sur des modèles animaux. La dose à administrer et le nombre des prélèvements pourront être définis à l'avance.

### 3.2.3 Étude de bioéquivalence chez l'homme :

Le schéma expérimental classique d'un essai de bioéquivalence est un essai croisé (Cross-over) (généralement deux périodes séparées par une phase de 'wash-out'), où le médicament est administré en dose unique à jeun. L'essai est généralement réalisé chez le volontaire sain. Dans l'essai croisé, chaque sujet est son propre témoin. (63)

#### 3.2.3.1 Types de l'essai (selon la molécule) :

- **Méthodologie d'essai de type croisée (cross-over) : (figure 5)**

La randomisation de type cross-over a lieu lorsque les participants reçoivent une séquence de différents traitements c'est-à-dire que les patients passent d'un traitement à l'autre au cours de l'essai. Chaque traitement commence à un point équivalent, et chaque personne est son propre contrôle. Cependant, il doit y avoir un décalage temporel suffisant entre les différentes phases du traitement (période de sevrage)

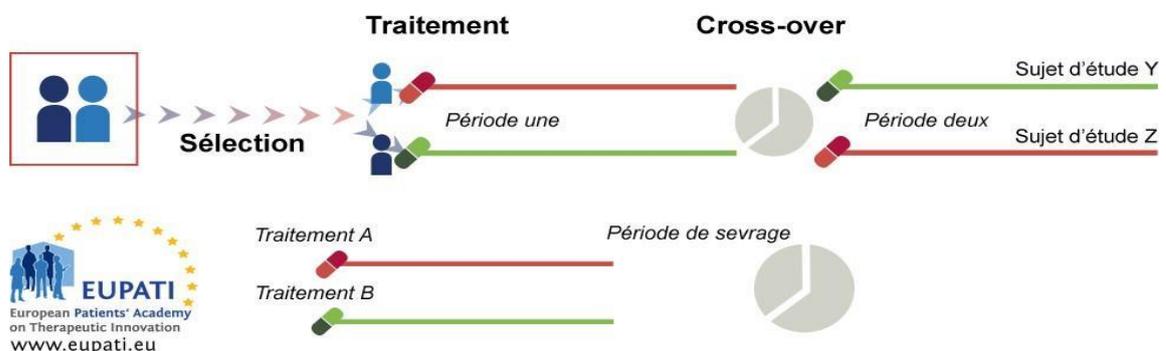
**Avantage :**

- L'erreur intra-sujet est moindre
- Nécessite un faible nombre de sujets

**Inconvénients :**

- L'effet de traitement ou effet de report (carry-over effect). Il est défini comme l'effet du traitement de la période précédente sur la réponse à la période suivante
- Méthode plus longue comparant à la conception parallèle (98)

### Essai de type cross-over



**Figure 5:** essai de type cross-over (99)

- **Méthodologie d'essai en groupe parallèle (figure 6)**

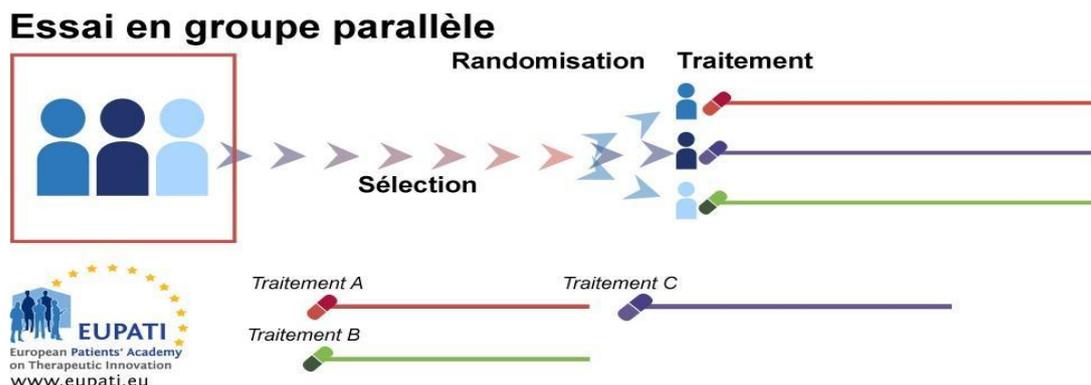
Lors de la randomisation en groupe parallèle, chaque participant reste dans le bras de traitement auquel il a été affecté pour toute la durée de l'étude. La méthodologie en groupe parallèle peut être appliquée à de nombreuses maladies, ce qui permet de mener des expériences simultanées dans plusieurs groupes et dans des lieux séparés.

**Avantage :**

- Simplicité d'organisation de l'essai et d'analyse des données
- Durée plus courte
- Applicable aux principes actifs à demi-vie longue

**Inconvénients :**

- Nécessité d'un plus grand nombre de sujets vu que la variabilité inter-sujet influence l'interprétation des résultats (98)



**Figure 6:** essai en groupe parallèle (99)

- **Méthodologie d'essai de type répliquée :**

Elle est utilisée lorsque l'essai concerne un principe actif pharmacocinétique hautement variable, c'est-à-dire dont la variabilité des paramètres pharmacocinétiques dépasse les 30%. Au cours de l'étude, le produit de référence doit être administré au moins deux fois à chaque sujet afin qu'il soit possible de déterminer la variabilité intra-sujet, le produit à l'essai (T - pour « test ») doit être administré soit une fois dans un plan d'étude à trois périodes (RTR, TRR, RRT) soit deux fois dans un plan d'étude à quatre périodes (TRTR, RTRT) (79)

**Avantage :**

- Nécessite un faible nombre de sujet
- Comparaison de la variabilité intra-sujet
- Applicable aux principes actifs à pharmacocinétique hautement variable

**Inconvénients :**

- Durée très longue
- Nécessite un grand nombre d'échantillon

### 3.2.3.2 Sélection des sujets de l'étude

La population de participants pour des études de bioéquivalence doit être choisie dans le but de réduire les risques pour les sujets et de minimiser la variabilité intra-sujet permettant la détection de différences entre les produits pharmaceutiques.

Un essai de bioéquivalence est conduit généralement chez des volontaires sains. De plus, le groupe de sujets sélectionné pour mener l'étude de bioéquivalence doit être le plus homogène possible (âge, sexe, corpulence, tabagisme, alcool, ...). Une fois la bioéquivalence démontrée sur un groupe de sujets donné, la conclusion est étendue à toute la population.

**a) Sexe :** Les participants peuvent être sélectionnés parmi les deux sexes. Toutefois, le risque pour les femmes en âge de procréer doit être considéré sur une base individuelle. Les enquêteurs devraient s'assurer que les femmes se portant volontaires ne sont pas enceintes ou susceptibles de devenir enceintes pendant l'étude.

**b) Âge :** Les participants doivent avoir entre 18 et 55 ans.

**c) Masse :** Les participants doivent avoir une masse corporelle dans la fourchette normale selon les valeurs normales admises pour l'indice de Masse Corporelle (IMC = poids en kg divisé par la taille en mètres carrés, soit kg / m<sup>2</sup>), de préférence entre 18,5

et 30 kg / m<sup>2</sup>, ou dans une limite de 15% de la masse corporelle idéale.

**d) Consentement éclairé :** Tous les participants prenant part à l'étude doivent être capables de donner un consentement éclairé

**e) Examens médicaux :** Les participants devraient être examinés pour s'assurer qu'ils conviennent au moyen de tests cliniques de laboratoire, d'un examen approfondi des antécédents médicaux et d'un examen médical complet. Selon la classification thérapeutique et le profil de l'innocuité du médicament, des investigations médicales spéciales peuvent être réalisées avant, pendant et après l'achèvement de l'étude.

**f) Tabagisme et Abus de drogue ou d'alcool :** Les participants doivent être de préférence non-fumeurs et sans antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie, dans le cas où ils le sont, ceci doit être signalé.

### 3.2.3.3 Inclusion des patients :

Si le PA étant l'objet de l'investigation est connu pour avoir des effets néfastes et que les effets ou les risques pharmacologiques sont considérés comme inacceptables pour des volontaires sains, il peut être nécessaire d'utiliser à la place des patients, en prenant des précautions et sous une surveillance appropriée. Dans ce cas, le demandeur doit justifier l'utilisation de patients au lieu de volontaires sains. (66)

### 3.2.3.4 Abandon ou retrait d'un sujet

Les sujets doivent être disponibles pour tous les volets de l'étude, sans contrainte. Il est recommandé d'inclure un nombre suffisant de sujets afin de pallier les abandons ou les retraits éventuels.

Il faut signaler les raisons de retrait de l'étude (p. ex : une réaction indésirable au médicament) et fournir les données sur les concentrations plasmatiques, sanguines ou sériques du sujet. Le rapport doit contenir les résultats des dosages de tous les échantillons concernant les sujets qui ont été retirés de l'étude. (70)

Si un sujet abandonne l'étude pour des raisons personnelles, il n'est pas nécessaire d'analyser ses échantillons sanguins.

### 3.2.3.5 Les produits de l'étude :

#### a) Produit de référence (forme de référence) :

Le médicament princeps est le plus souvent la spécialité référence avec lequel le médicament faisant l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché en tant que spécialité générique, est censé être substituable dans la pratique clinique. Cette spécialité devrait avoir les preuves de sa qualité, son innocuité et son efficacité documentées dans des études de pré-commercialisation et des systèmes de surveillance post-marketing.

Ces produits devraient être achetés auprès d'un marché bien réglementé et dont le choix est justifié par le demandeur, mentionnant le pays d'origine, le numéro de lot, la date d'expiration, ainsi que les résultats de l'analyse pharmaceutique.

#### b) Produit test :

Le produit test utilisé dans l'étude doit être représentatif du produit devant être commercialisé et fabriqué en accord avec les BPF. Par conséquent, non seulement la composition et les caractéristiques de la qualité, mais aussi les méthodes utilisant les mêmes méthodes que celles des futurs cycles de production routiniers.

Il devrait normalement provenir d'un lot d'au moins 1/10ème de l'échelle de production ou 100 000 unités, en fonction du nombre le plus élevé, sauf justification contraire. Dans le cas d'un lot de production inférieur à 100 000 unités, un lot de production complet sera exigé.

Des échantillons du produit à partir de lots supplémentaires fabriqués à l'échelle pilote et / ou à grande échelle, présentés à l'appui de la demande, devraient être comparés avec ceux du lot test de l'étude de bioéquivalence, et devraient montrer des profils de dissolution in vitro similaires lors de l'utilisation de conditions d'essai de dissolution appropriées.

### 3.2.3.6 Plan et milieu d'étude :

Le plan d'une étude de biodisponibilité devrait réduire la variabilité qui n'est pas attribuable au médicament lui-même, et éliminer le plus possible les biais.

#### a) La normalisation :

Il faudrait s'efforcer de normaliser les conditions de l'étude à chacune des phases pour minimiser la variabilité de l'ensemble des facteurs impliqués, à l'exception de ceux des produits à tester. Par conséquent, la normalisation du régime alimentaire, de la consommation de liquides et de l'exercice est recommandée.

- **Prise de dose :**

L'heure de l'ingestion des doses doit être spécifiée, et identique pour tous les volontaires.

- **Consommation de liquide et de nourriture / conditions à jeun ou non à jeun**

La consommation de liquides peut influencer profondément le transit gastrique des formes posologiques administrés par voie orale, Il est donc recommandé que l'ingestion d'eau soit autorisée à volonté, sauf pendant l'heure avant et après l'administration du médicament, le volume de liquide administré au moment de la prise de la dose doit être constant (généralement de 150 à 200 ml).

En général, une étude de bioéquivalence doit être effectuée dans des conditions à jeun car cela est considéré comme étant la condition la plus sensible pour détecter une différence potentielle entre les formulations. Par ailleurs, pour les produits où la RPC (Résumé des Caractéristiques du Produit) recommande la prise du médicament après avoir mangé, l'étude de bioéquivalence doit dans ce cas être réalisée dans des conditions non à jeun.

Dans les études à jeun, les participants doivent jeûner pendant au moins 8 heures avant l'administration des produits, sauf justification contraire, et aucune nourriture n'est autorisée pendant au moins 4 heures après la prise de la dose, avec des repas normalisés en ce qui concerne la composition et l'heure de l'ingestion pendant une période de temps adéquate.

Dans le cas où l'étude doit être effectuée dans des conditions non à jeun, il est recommandé que :

- Le repas soit riche en matières grasses et riche en calories
- L'heure de la prise du médicament par rapport à la consommation de nourriture est conforme au RPC du produit d'origine. Si aucune recommandation spécifique n'est donnée, il est recommandé que les participants commencent à manger 30 minutes avant l'administration du produit pharmaceutique et finissent leur repas dans les 30 minutes qui suivent.

Dans certaines situations les produits testés doivent être administrés après la consommation d'un repas (conditions non à jeun).

Toutefois, pour les produits ayant des caractéristiques spécifiques de formulation (par exemple, des microémulsions), des études de bioéquivalence réalisées aussi bien dans des conditions à jeun que non à jeun sont nécessaires, à moins que le produit ne doive être pris qu'à l'état de jeûne ou qu'à l'état nourri.

- **Posture et activité physique :**

En ce qui concerne la plupart des médicaments, les sujets ne devraient pas pouvoir s'allonger pendant au moins deux heures après l'administration du médicament. L'activité physique et la posture devraient être normalisées le plus possible afin d'en limiter les effets sur le débit sanguin et la motilité gastro-intestinale. Le même modèle de posture et d'activité physique devrait être appliqué à chaque période d'étude. (70)

- **Médicaments administrés en concomitance :**

Les participants ne doivent pas prendre d'autres médicaments pendant une période appropriée avant et pendant l'étude. Dans le cas où l'administration de médicaments en concomitance est inévitable, et que d'autres médicaments soient administrés à un participant, par exemple pour traiter des effets indésirables tels que des maux de tête, l'utilisation doit être signalée (la dose et l'heure de l'administration).

- **Période d'épuration :**

Lors des études utilisant une conception croisée, une période suffisante de sevrage entre les périodes de dosage est nécessaire pour atténuer l'effet résiduel éventuel de la dose précédente qui peut être reporté à la période de dosage suivante. Cette durée est calculée en fonction de la demi-vie d'élimination du principe actif du produit médicamenteux qui est généralement supérieur à cinq fois la demi-vie terminale moyenne du médicament.

- **Prélèvement des échantillons :**

Le sang devrait être le liquide biologique échantillonné pour le dosage du médicament. Dans la plupart des cas, les dosages sont effectués dans le plasma ; cependant, dans certains cas, il peut être préférable d'effectuer la bioanalyse sur du sang entier ou du sérum. Il arrive parfois que la concentration du médicament dans un liquide autre que le sang puisse être mieux corrélée avec l'effet (urine)

Il faudrait prélever au moins 12 échantillons par sujet par dose afin de pouvoir calculer les paramètres pharmacocinétiques pertinents cités ci-après (70)

- **Temps d'échantillonnage :**

La durée des prélèvements dans une étude devrait être suffisante pour correspondre à au moins 80 % de la SSC connue extrapolée jusqu'à l'infini (SSCI). Cette durée représente en général au moins trois fois la demi-vie terminale du médicament.

- **Conservation des échantillons :**

Les échantillons devraient être prélevés, traités et conservés dans des conditions qui ne causent pas de dégradation ou d'interconversion importante des substances à analyser.

**b) Paramètres pharmacocinétiques évalués :**

Les paramètres de biodisponibilité suivants doivent être évalués :

- 1- L'ASC<sub>t</sub>, l'ASC<sub>∞</sub>, la C<sub>max</sub>, le t<sub>max</sub> de concentration plasmatique en fonction des profils de temps. Les paramètres supplémentaires qui peuvent être signalés comprennent la vitesse terminale, l' $\lambda_z$ , le t<sub>1/2</sub>. ASC (0-t) et la C<sub>max</sub> qui sont considérés comme étant les paramètres les plus pertinents pour l'évaluation de la bioéquivalence.
- 2- L'ASC (0- $\tau$ ), la C<sub>max</sub>, ss, la C<sub>min</sub>, ss, le t<sub>max</sub>, ss, la fluctuation (% PTF) et le swing (% Swing) pour les études de bioéquivalence pour les formulations à libération immédiate menées à l'état d'équilibre.
- 3- L'A<sub>e</sub> (0-t) et, le cas échéant, le R<sub>max</sub>, doivent être déterminés en utilisant les données des voies urinaires.
- 4- Toute autre caractéristique justifiable
- 5- La méthode d'estimation des valeurs de l'ASC doit être spécifiée

**c) Analyse statistique :**

Tous les paramètres pharmacocinétiques dépendants de la concentration (par exemple l'ASC et la C<sub>max</sub>) doivent être transformés en logarithme avant l'analyse statistique. L'approche générale est de construire un intervalle de confiance de 90% et de parvenir à une conclusion d'équivalence pharmacocinétique si cet intervalle de confiance est dans les limites définies. La nature des intervalles de confiance paramétriques signifie que cela équivaut à la réalisation de deux tests unilatéraux de l'hypothèse au seuil de signification de 5%. Les antilogues des limites de confiance obtenus constituent l'intervalle de confiance de 90% pour le rapport des moyennes géométriques entre le générique et les produits de référence.

**d) Bioanalyse :**

La partie bioanalytique des tests de bioéquivalence devrait être menée conformément aux principes applicables de Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) et de BPF.

Les méthodes bioanalytiques utilisées pour déterminer la fraction active et/ou son ou ses produit(s) métaboliques dans le plasma, le sérum, le sang ou l'urine, ou de toute autre matrice appropriée, doivent être bien caractérisées, et entièrement validées et documentées pour fournir des résultats fiables.

Les principes et les procédures de méthode de validation bioanalytique et d'analyse des échantillons de l'étude décrits dans une directive mise à jour de l'EMA ou de la FDA doivent être employés.

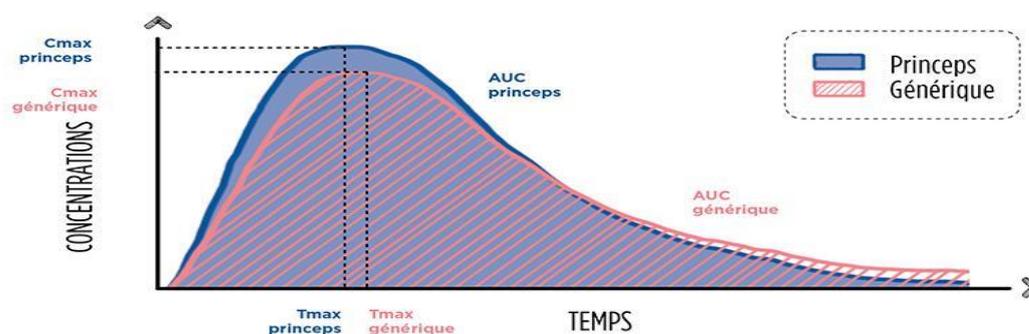
Les principales caractéristiques d'une méthode bioanalytique qui est essentielle pour assurer l'acceptabilité de la performance et la fiabilité des résultats d'analyse sont les suivantes : la sélectivité, la limite inférieure de quantification, la fonction de réaction et la plage d'étalonnage (performance de la courbe d'étalonnage), l'exactitude, la précision, les effets de la matrice, la stabilité du ou des analyte(s) dans la matrice biologique, la stabilité du ou des analyte(s) et de l'étalon interne, pendant la totalité de la période d'entreposage et des conditions de traitement.

#### e) Rapport de l'étude :

Le rapport d'une étude de biodisponibilité ou de bioéquivalence devrait fournir la documentation complète de son protocole, de sa conduite et de son évaluation, en se conformant aux BPC, BPL et BPF. Il doit être rédigé en conformité avec les directives E3 de l'ICH E3 et doit être signé par l'investigateur principal. (29)

#### 3.2.4 Critères d'acceptation de la bioéquivalence :

La courbe des concentrations plasmatiques en PA au cours du temps permet d'identifier les trois paramètres pharmacocinétiques, **C<sub>max</sub>**, **T<sub>max</sub>** et l'**AUC**. Pour chaque sujet, on obtient donc deux courbes, les moyennes des AUC et des C<sub>max</sub> mesurées aux T<sub>max</sub> du médicament générique et du médicament de référence sont calculées.



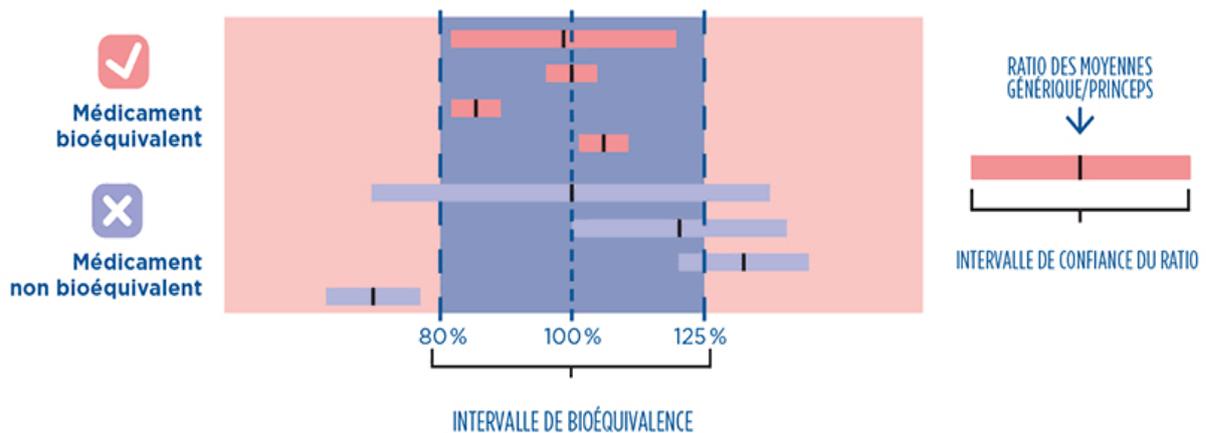
**Figure 7:** evolution de concentration plasmatique du médicament générique et du médicament principeps après administration extravasculaire en fonction du temps(92)

On réalise ensuite le rapport entre les moyennes des AUC du générique et les moyennes des AUC du principeps avec un intervalle de confiance à 90%. Il en est de

même pour les Cmax aux Tmax. Pour rappel, un intervalle de confiance à 90% a une probabilité de 90% de contenir la vraie valeur du paramètre estimé

Le test de bioéquivalence indique que nous pouvons conclure que deux traitements ne sont pas différents l'un de l'autre si l'intervalle de confiance à 90% du rapport entre une mesure d'exposition transformée par logarithme (ASC et / ou C max) tombe complètement dans la plage de valeurs comprise entre 80,00% et 125,00%.

Il est important de noter que nous concluons seulement que les deux traitements ne sont « pas différents » l'un de l'autre. Nous ne concluons pas qu'ils sont les mêmes. Cependant, si l'intervalle de confiance de 90% se situe en dehors de la plage de 80,00% - 125,00 %, nous concluons que les deux traitements sont différents l'un de l'autre.



**Figure 8:** critères d'acceptation de la bioéquivalence (92)

L'évaluation statistique des différents paramètres pharmacocinétiques utilisés en bioéquivalence peut être plus sévère pour certains médicaments tel ceux à marge thérapeutique étroite, grâce à l'utilisation de valeurs limites plus strictes.

La fourchette de 80,00 % - 125,00 % utilisée habituellement est, dans ce cas, resserrée à 90,00 % - 111,11 %.

### 3.3 Intérêt des études de bioéquivalence

Les tests de bioéquivalence constituent la pierre angulaire de la réglementation des génériques (18). Le produit générique doit se conformer aux mêmes normes de qualité, d'efficacité et de sécurité que le produit princeps. Plus précisément, il devrait être thérapeutiquement équivalent et interchangeable avec le produit princeps. Le test de bioéquivalence entre les deux produits dans une étude pharmacocinétique avec un nombre limité de sujets est une façon de démontrer l'équivalence thérapeutique sans avoir à effectuer un essai clinique impliquant de nombreux patients. Dans une telle étude pharmacocinétique, toute déclaration sur l'innocuité et l'efficacité du produit testé sera une prédiction basée sur la mesure des concentrations systémiques, en supposant que des concentrations plasmatiques essentiellement similaires de principe actif et / ou de son métabolite entraîneront essentiellement des concentrations similaires au site d'action et donc un résultat thérapeutique essentiellement similaire. L'étude de bioéquivalence fournit donc une preuve indirecte de l'efficacité et de la sécurité d'un produit générique. Souvent, ce sera la seule preuve que le produit est sûr et efficace. (96)

Les études de bioéquivalence sont effectuées pour la comparaison de deux médicaments contenant la même substance active, deux produits commercialisés par différentes licences contenant les mêmes ingrédients actifs ou pour une autre thérapie. Les études de bioéquivalence sont aussi réalisées pour s'assurer que la performance du produit médicamenteux est identique en cas de changements en post-approbation (une modification de la formulation ou une modification du site de fabrication).

# **Chapitre III : La réglementation internationale et nationale appliquée aux études de bioéquivalence**

---

## 4. Contexte réglementaire international

### 4.1 Contexte réglementaire selon organisations internationales

#### (l'organisme de référence)

#### 4.1.1 Lignes directrices émises par l'Organisation Mondiale de la Santé (l'OMS) et conférence Internationale sur l'harmonisation (ICH)

Il existe un certain nombre de recommandations (lignes directrices) et normes internationales auxquelles l'Algérie adhère ou fait référence à l'exemple des recommandations qui émanent de la conférence Internationale sur l'harmonisation (ICH) ou de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Il s'agit notamment des bonnes pratiques cliniques ICH E6 (9) et des bonnes pratiques de laboratoire de l'OMS

Bien les nombreux scientifiques aboutissant à l'élaboration de réglementations et de directives indiquant quand et comment les essais devraient être menées, l'harmonisation est une question fondamentale qui doit être soulevée dans le domaine de la bioéquivalence. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a également abordé ce sujet (96, 97). La Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH) a travaillé quant à elle, à l'élaboration d'une série de lignes directrices dans les domaines de l'efficacité, de la sécurité et de la qualité. L'ICH avait émis le document technique commun (CTD) afin de fournir un support concernant un ensemble d'informations de base pouvant être soumis aux agences de réglementation du Japon, des États-Unis et de l'Europe (23). Bien que les directives n'aient pas été harmonisées dans l'ICH, le module 2 du CTD, qui porte sur les résumés de rapports, contient une section (G / 1) qui contient des informations sur les produits biopharmaceutiques et les méthodes d'analyse associées. Les progrès de l'ICH et de l'OMS sont complémentaires et créent une opportunité de convergence au niveau mondial en matière d'harmonisation des approches de biodisponibilité et de bioéquivalence (4).

#### ● Type de l'étude :

Une étude de bioéquivalence doit être conçue de manière à réduire la variabilité inter et intra sujets et donc d'éviter les résultats biaisés.

L'étude randomisée, croisée à dose unique demeure une méthode de choix. Cependant dans certains cas, d'autres méthodes peuvent être sollicitées à condition que la conception de l'étude et les analyses statistiques sont scientifiquement fondées, on cite la conception parallèle pour des demi-vies très longues, le ICH autorisent la réalisation

de cette conception si l'étude croisée est problématique, l'OMS quant à elle l'applique pour les médicaments à libération prolongée, une conception répliquée pour une pharmacocinétique très variable.

**Tableau 5 : Types d'études réalisés selon l'ICH et l'OMS**

Organisations	Médicaments à libération immédiate	Médicaments à libération modifiée
<b>OMS</b> (6)	-Une étude croisée en deux périodes et deux séquences comportant des sujets à jeun, est préférée. -Dans le cas où le médicament est connu pour causer des troubles gastro-intestinaux ou si l'étiquetage du produit de référence le mentionne, une étude dans des conditions non à jeun devient privilégiée	Une étude en conception parallèle, comportant des sujets à jeun et des sujets alimentés
<b>ICH</b> (63)	Une étude croisée, en deux périodes et deux séquences	Une étude à jeun associée à une étude avec repas

### ● **Choix des sujets :**

Les volontaires doivent être sélectionnés pour vérifier leur adéquation à l'aide de tests de laboratoire, antécédents médicaux et examens physiques. Si nécessaire, des examens médicaux spéciaux peuvent être effectués avant et pendant les études. Les sujets qui sont ou ont déjà été traités pour des problèmes gastro-intestinaux ou convulsifs, troubles dépressifs ou hépatiques, et chez qui il existe un risque de récurrence au cours de la période d'étude doit être exclue. Ils ne doivent avoir aucun antécédent d'abus d'alcool ou de problèmes de drogue et devrait de préférence être non-fumeurs.

Des critères clairs d'inclusion et d'exclusion doivent être énoncés dans le protocole de l'étude, si le produit pharmaceutique est destiné à être utilisé chez les deux sexes, le promoteur devrait inclure les hommes et les femmes dans l'étude.

Des facteurs pouvant fortement influencer la variabilité intra individuel et interindividuel et aboutissent par conséquent à une population d'étude très hétérogène c'est pour cela que le nombre de participants requis pour une étude de bioéquivalence doit être significatif, un nombre minimum de 12 est requis.

**Tableau 6 : Critères de choix des volontaires selon l'ICH et l'OMS**

Organisations	Âge	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Sexe	Nombre
<b>OMS</b> (95)	Entre 18 et 55 ans	18 – 30	Les deux sexes	Minimum de 12
<b>ICH</b> (34)	Entre 18 et 55 ans	Dans la plage normale selon la normale acceptée pour l'IMC ou dans les 15% de la masse corporelle idéale, ou toute autre référence reconnue.	Les deux sexes	Pas moins de 12

• **Apport hydrique et régime alimentaire :**

Il existe une concordance entre les organisations concernant l'administration du produit avec un volume normalisé d'eau qui est dans l'ensemble entre 150 et 250 ml. L'administration d'eau avec le médicament peut être interdite dans le cas d'un produit pouvant être pris sans eau.

La prise du médicament est effectuée selon ses caractéristiques soit à l'état de jeune ou alimenté. Dans le cas d'une étude après repas un régime hyperlipidique et hypercalorique est recommandé, tout en restant basé sur les habitudes et le régime locaux, dans le cas contraire, un jeune d'au moins 8h est généralement requis.

Tableau 7 : Apport hydrique et régime alimentaire selon l'ICH et l'OM

Organisations	L'administrati on du produit et l'apport hydrique	Régime alimentaire		
		Etude à jeun		Etude après repas
		Avant dose	Après dose	
<b>OMS</b> (6)	La dose doit être prise avec un volume standard d'eau (150 250 ml) 1 heure avant, 2 heures après l'administration du médicament, l'eau est autorisée, à volonté.	État de jeune d'au moins 10 heures	Aucune nourriture pendant au moins 4 heures.	Selon le RCP du produit de référence
<b>ICH</b> (34)	Volume de fluide constant (200 ml par exemple)	État de jeune d'au moins 10 heures	Aucune nourriture pendant au moins 4 heures.	Selon le RCP du produit de référence

- **Programme d'échantillonnage :**

En général, la surface sous la courbe de la concentration plasmatique de l'administration jusqu'à la dernière concentration observée au temps  $t$  [SSC (0- $t$ )] devrait couvrir au moins 80% de la surface sous la courbe de la concentration plasmatique extrapolée à temps infini [SSC (0- $\infty$ )].

L'ASC obtenue à 72h, peut être utilisée comme alternative à l'ASC (0- $t$ ) pour l'OMS et ICH. Il est à noter qu'une période d'échantillonnage plus longue que 72 heures n'est donc pas jugée nécessaire pour une formulation à libération immédiate, quel que soit la demi- vie du médicament.

La durée d'épuration ou de sevrage entre les deux périodes doit être suffisante pour s'assurer que les concentrations du médicament sont inférieures à la limite inférieure de la quantification bioanalytique ou 5% de la  $C_{max}$  chez tous les sujets au début de la

deuxième période. Ceci pour permettre à l'organisme d'éliminer pratiquement toute la dose administrée antérieurement et d'éviter d'avoir un chevauchement des concentrations plasmatiques du principe actif dans les deux périodes.

**Tableau 8 : Programme d'échantillonnage selon l'ICH et l'OMS**

Organisation	Programme d'échantillonnage		Période d'épuration
	Estimation	Nombre d'échantillons par sujet	
<b>OMS</b> (95)	[AUC (0-t)] $\geq$ 80% [AUC (0- $\infty$ )] [AUC (0-72h)] comme alternative à [AUC (0-t)]	$\geq$ 3 à 4 Pendant la phase log-linéaire terminale	$\geq$ 5 x T1/2
<b>ICH</b> (34)	[AUC (0-t)] $\geq$ 80% [AUC (0- $\infty$ )] [AUC (0-72h)] Comme alternative à [AUC (0-t)]	$\geq$ 4 Pendant la phase log-linéaire terminale	Période adéquate

● **Paramètres d'évaluation :**

Les points de prélèvement doivent être choisis de telle sorte que la concentration plasmatique en fonction des profils de temps puisse être définie de façon adéquate, permettant de ce fait une estimation précise des paramètres concernés. Les paramètres de biodisponibilité suivants doivent être évalués :

Tableau 9 : Paramètres pharmacocinétiques à évaluer selon l'ICH et l'OMS

Paramètres pharmacocinétiques			
Organisations	Données de prélèvement sanguin		Données urinaires
	Dose unique	Doses multiples	
<b>OMS</b> (95)	AUC (0-t), AUC <sub>0-∞</sub> (AUC <sub>0-t</sub> + C <sub>last</sub> /K <sub>e</sub> ) C <sub>max</sub> , T <sub>max</sub> et t <sub>1/2</sub>	AUC <sub>τ</sub> C <sub>max</sub> ; C <sub>min</sub> (C <sub>tau</sub> ) Degré de fluctuation	A <sub>e</sub> ou R <sub>max</sub>
<b>ICH</b> (34)	AUC <sub>t</sub> , AUC <sub>∞</sub> , C <sub>max</sub> et T <sub>max</sub>	AUC <sub>τ</sub> , C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> , la fluctuation et la variation	A <sub>et</sub> , A <sub>e∞</sub>

• **Critères d'acceptation :**

La limite d'acceptation des paramètres pharmacocinétiques pour le ratio générique/référence est de 80,00% à 125,00% arrondie à deux décimales. Cette limite d'acceptation peut être changée dans les cas particuliers suivants :

- Médicaments à marge thérapeutique étroite : l'intervalle d'acceptation pour l'AUC doit être serré : 90,00 % à 111,11%. Si la C<sub>max</sub> est d'une importance particulière pour la sécurité, l'efficacité ou le suivi thérapeutique, l'intervalle d'acceptation appliqué est de 90 à 111,11%.
- Médicaments très variables : la variabilité biologique intra-sujet complique l'évaluation de la bioéquivalence et peut conduire à une hypothèse erronée de bio- inéquivalence.

L'élargissement de l'intervalle d'acceptation est défini en fonction de la variabilité intra- individuelle constatée.

La possibilité d'élargir les critères d'acceptation basée sur une forte variabilité intra- individuelle ne s'applique pas aux AUC où l'intervalle d'acceptation doit être de 80,00 à 125,00% indépendamment de la variabilité.

Tableau 10 : Intervalle d'acceptation selon l'ICH et l'OMS

Organisations	Médicaments à marge thérapeutique Étroite		Médicaments très variables	
	Cmax %	AUC (0-t) %	Cmax %	AUC (0-t) %
<b>OMS(6)</b>	90.00– 111.11	90.00– 111.11	80.00–125.00	80.00–125.00
<b>ICH(34)</b>	80.00- 125.00	80.00- 125.00	80.00 -125.00	80.00 -125.00 Méthode alternative acceptable si justifiée (ex : RSABE (Reference- scale average bioéquivalence))

● **Critères de dispense :**

Le tableau ci-dessous donne une vue générale des critères de dispense

**Tableau 11 : Critères de dispense d'une étude de bioéquivalence selon l'ICH et l'OMS**

Organisations	Critères de dispense
<b>OMS (6)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Solutions aqueuses destinées à l'administration orale ou parentérale (IV, IM, SC, etc.) (1)</li> <li>- Médicaments destinés à être administrés par voie parentérale en solution huileuse avec le même véhicule huileux et micellaire. (2)</li> <li>- Autres formulations solubles (ex. sirops, teintures, poudres à reconstituer), à l'exception des suspensions. (3)</li> <li>- les gaz médicaux ainsi que les médicaments à usage auriculaire, ophtalmique, topique à visée non systématique (4)</li> <li>- Les produits pour inhalation et pulvérisation nasale, avec dispositifs essentiellement similaires et préparés comme solutions aqueuses (5)</li> </ul>
<b>ICH (34)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- (1). (2). (3). (4)</li> <li>- Produits pharmaceutiques inhalés ou les vaporisateurs nasaux administrés avec ou sans essentiellement le même dispositif, préparé comme une solution aqueuse et contiennent la ou les mêmes(s) substance(s) active(s) dans la même solution et essentiellement les mêmes excipients dans des concentrations comparables.</li> </ul>

#### 4.1.2 Lignes directrices émises par la FDA (Food and Drug Administration)

La première ligne directrice de la FDA au sujet des études de biodisponibilité et de bioéquivalence date du 27 Octobre 2000. En Mars 2003, une nouvelle ligne directrice paraît : « Guidance for industry : Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products ». Cette ligne directrice a été émise par le centre de recherche et d'évaluation des médicaments (« Center for drug evaluation and research » CDER), comité pour les médicaments humains de la FDA. Cette ligne directrice s'intéresse aux études de bioéquivalence réalisées chez des sujets humains.

En 2013 et 2014, deux ébauches de documents ont été émises par le CDER, l'une relative aux ANDA (Abbreviated new drug application) et l'autre aux NDA (New drug

application) et IND (Investigational new drug applications)

- « Bioequivalence studies with PK (pharmacocinétique) endpoints for drugs submitted under an ANDA » Décembre 2013.
- « Bioavailability and bioequivalence studies submitted in NDAs or INDs » Mars 2014. (23) (26) (27)

#### 4.1.2.1 Bioequivalence studies with PK endpoints for drugs submitted under an ANDA

La recommandation de 2013 est relative aux études de bioéquivalence pour les ANDA donc pour les études de générique. La méthode d'évaluation utilisée est celle de pharmacocinétique avec l'utilisation du Cmax (et du Tmax) et de l'AUC pour l'étude respective du pic et de l'étendue de l'absorption.

##### • **Choix de la posologie**

La dose unique est préférée à la dose répétée pour les médicaments à libération immédiate et modifiée. Cependant si pour des raisons de sécurité la dose répétée est la dose utilisée, une étude à l'état d'équilibre est recommandée.

##### • **Caractéristiques de la population de l'étude**

La population d'étude doit avoir plus de 18 ans, être représentative de la population générale (en âge, genre et population) et être suffisamment nombreuse pour avoir assez de puissance statistique pour conclure sur l'hypothèse de départ.

Une analyse de sous-groupe n'est pas recommandée.

##### • **Design d'étude**

Le design recommandé est le cross-over, deux périodes, deux séquences, deux traitements en dose unique. Dans le cas de médicament avec un t1/2 supérieur à 24 heures, un design en parallèle en dose unique est préférable

Une administration doublée dans un design en cross-over peut être une alternative pour les médicaments à haute variabilité.

##### • **Conduites de l'étude**

La prise concomitante d'alimentation peut avoir une influence sur la bioéquivalence. Ainsi, quel que soit le type de libération (immédiate ou modifiée), l'effet de la nourriture doit être testé par la mise en place de deux types d'étude de bioéquivalence, une en condition à jeun et l'autre en condition nourrie (composition du repas des études nourries). Dans le cas de médicaments à libération modifiée, l'étude doit être conduite sur la plus forte concentration (« Food effect bioavailability and fed bioequivalence studies » Décembre 2002)

Certains médicaments doivent être administrés dans une boisson spécifique, les études de bioéquivalence pour ces produits doivent être conduites avec les boissons spécifiques autorisées.

- **Modalités de prélèvement**

Il est recommandé de collecter 12 à 18 points (incluant la prédose) afin de décrire les phases d'absorption, de distribution et d'élimination. L'ensemble des prélèvements doit couvrir au moins 3  $t_{1/2}$  et au moins trois ou quatre prélèvements doivent être obtenus pendant la phase terminale pour déterminer avec précision le  $K_{el}$  (Constance de vitesse d'élimination). Pour une bonne détermination du  $C_{max}$ , il est recommandé de disposer d'un point précoce entre 5 à 15 minutes après l'administration suivi de 2 à 5 points dans la première heure. Il est recommandé d'enregistrer l'heure précise et le temps écoulé après l'administration pour chaque point de prélèvement.

- **Phase de bioanalyse :**

La mesure de la molécule parent est toujours préférable à la mesure des métabolites mais certains cas nécessitent la mesure de ces derniers. Pour cela, ils doivent être formés majoritairement par la métabolisation pré-systémique et contribuer significativement à la sécurité et à l'efficacité du produit

Pour les études de bioéquivalence, il est recommandé d'utiliser une méthode achirale pour mesurer un produit racémique. Mais si les quatre conditions suivantes sont présentes, il est recommandé de mesurer un énantiomère :

- Les énantiomères présentent des caractéristiques pharmacodynamiques différentes
- Les énantiomères présentent des caractéristiques pharmacocinétiques différentes
- C'est principalement l'énantiomère mineur qui présente les activités d'efficacité et de sécurité
- L'absorption est non linéaire

- ❖ **Analyse pharmacocinétique**

Les mesures pharmacocinétiques sont le  $C_{max}$ , le  $T_{max}$  et l'AUC. Pour l'AUC on retrouve l'AUC partielle, l'AUC<sub>last</sub> et l'AUC<sub>inf</sub>. Dans le cas de l'AUC partielle, cette dernière doit être reliée à une mesure clinique pharmacodynamique pertinente.

Il est recommandé d'exclure les données des sujets qui ont une concentration de la prédose supérieure à 5% du C<sub>max</sub> ou ceux qui ont vomi lors de l'étude dans un temps inférieur à 2 fois le temps médian du T<sub>max</sub> pour les formes à libération immédiate.

Pour les médicaments à long t<sub>1/2</sub> (supérieur à 24 heures), il est préférable d'utiliser un design en plan parallèle et de calculer un AUC<sub>72</sub>. L'AUC<sub>72</sub> ne doit pas être utilisé pour les médicaments à haute variabilité intra-sujet de distribution et de clairance.

#### ❖ Rédaction du rapport final

Il est recommandé de fournir les informations pharmacocinétiques suivantes :

- ✓ Les concentrations plasmatiques et les temps de prélèvements
- ✓ Les sujets, la période, la séquence et le traitement
- ✓ Les AUC (last et inf) et le C<sub>max</sub> ainsi que le T<sub>max</sub>, K<sub>el</sub> et t<sub>1/2</sub> pour les doses uniques et l'AUC<sub>tau</sub>, le C<sub>max,ss</sub>, le C<sub>min,ss</sub> et le C<sub>av,ss</sub> pour les doses répétées

Il est aussi recommandé de fournir la moyenne géométrique et arithmétique des AUC et des C<sub>max</sub> ainsi que la moyenne géométrique et l'intervalle de confiance à 90% des ratios (28)

#### 4.1.2.2 Bioavailability and bioequivalence studies submitted in NDAs or INDs:

La recommandation de 2014 est relative aux études de biodisponibilité et bioéquivalence pour les NDA et IND. Un certain nombre de recommandations est identique avec la ligne directrice de 2013. Seules les recommandations nouvelles ou spécifiques aux NDA et IND sont présentées.

Il est recommandé que les approches utilisées pour la détermination de la biodisponibilité soient réutilisées pour les études de bioéquivalence. Dans le cas d'un échec au test de bioéquivalence, le sponsor doit démontrer que la différence de facteur de biodisponibilité n'affecte pas de manière significative la sécurité et l'efficacité du médicament. Pour cela, il doit conduire des études de dose-réponse ou de concentration-réponse. En cas d'échec à ce nouveau test, le produit doit être reformulé, la méthode de fabrication changée ou des données de sécurité et d'efficacité supplémentaires doivent être apportées.

Le lot d'essai doit être représentatif des lots de production. Pour cela le lot d'essai doit représenter 10% des lots de production ou un minimum de 100 000 unités.

Pour les études de bioéquivalence, dans le cas de changement avant validation, pour les IND, les études de bioéquivalence sont utiles pour :

- Comparer les formulations utilisées lors des phases précoces et terminales des essais cliniques
- Comparer les formulations utilisées dans les essais cliniques et les tests de stabilités
- Comparer les formulations utilisées dans les essais cliniques et les médicaments destinés à être vendus
- Comparer les produits de concentration équivalente

Les méthodes de documentations de la biodisponibilité et de la bioéquivalence sont les mêmes que pour la ligne directrice de 2013 avec une importance de l'approche utilisant la pharmacocinétique. Les conditions pour utiliser une dose répétée sont :

- Une différence sur le taux mais pas sur l'étendue de l'absorption
- Une variabilité interindividuelle importante du facteur de biodisponibilité
- Une concentration trop faible pour une bonne détermination par une méthode de bioanalyse
- La formulation est une forme à libération prolongée

Il est recommandé d'étudier l'état d'équilibre dans le cas d'administrations répétées.

Le choix des méthodes comparatives pour les études de biodisponibilité et bioéquivalence pour les formes pharmaceutiques à libération modifiée sont sujettes à de nombreux cas de figure :

- Comparaison d'une nouvelle forme à libération prolongée (ER, « Extended release ») avec une forme à libération immédiate (IR, « Immediate release ») pré-validée
- Comparaison d'un nouveau produit ER à un produit ER pré-validé avec une fréquence d'administration différente
- Comparaison d'un nouveau produit ER à un produit ER pré-validé avec la même fréquence d'administration de dose

Dans le premier cas, pour un médicament à pharmacocinétique linéaire sur l'intervalle de dose thérapeutique, il est recommandé de faire une étude comparative en condition de jeun entre le produit ER en dose unique à la concentration la plus élevée et l'IR de référence sur un même intervalle de temps qui permet une dose totale équivalente. Pour un médicament à pharmacocinétique non linéaire sur l'intervalle de dose thérapeutique, il est recommandé de mener des études comparatives entre l'ER en dose unique à la concentration la plus forte et à la concentration la plus faible par rapport à l'IR à une

concentration correspondante. La fréquence d'administration utilisée est celle de l'ER. Quand les concentrations de l'ER ne sont pas proportionnellement similaires en composition, une étude d'évaluation de l'équivalence de la concentration (en dose unique et en condition nourrie) ou une étude de la proportionnalité de la concentration doit être conduite. Une étude de l'effet de la nourriture doit être menée sur l'ER (en dose unique et à la plus forte concentration) et une étude à l'état d'équilibre doit être conduite entre l'ER à la concentration la plus forte et l'IR de référence à une dose équivalente à la dose totale de l'ER.

Dans le deuxième cas, les recommandations sont les mêmes sauf que le produit de référence est dans ce cas l'ER pré-approuvé.

Dans le dernier cas, on doit mener une étude de comparaison entre le nouveau ER et l'ancien ER à la concentration la plus forte (en dose unique et en condition de jeun) et une étude de l'effet de la nourriture sur le nouveau ER (en dose unique et à la plus forte concentration). Quand les concentrations de l'ER nouveau ne sont pas proportionnellement similaires en composition, une étude d'évaluation de l'équivalence de la concentration (en dose unique et en condition nourrie) ou une étude de la proportionnalité de la concentration doit être conduite.

Pour les sujets spéciaux, les recommandations suivent celles de la ligne directrice de 2013, avec cependant un certain nombre de modification :

- Ajout d'une condition supplémentaire pour faire le choix de la mesure d'un énantiomère (présence d'une absorption non linéaire)
- Pour le cas des combinaisons de principes actifs, les études de biodisponibilité et bioéquivalence doivent être basées sur un nombre défini de composés et utiliser l'approche pharmacodynamique, clinique ou *in vitro* si l'approche pharmacocinétique n'est pas adaptée
- Pour les médicaments à administration orale et à action locale, il est recommandé d'effectuer une étude supplémentaire de caractérisation de la sécurité locale du produit
- Pour la détermination de la biodisponibilité ou de la bioéquivalence des produits contenant des médicaments en combinaison, il est recommandé de comparer le facteur de biodisponibilité de chaque médicament dans le produit combiné à celui de chaque médicament administré de manière indépendante. Pour cela, l'étude conduite est un test de comparaison (en dose unique et en condition à jeun) entre le produit combiné et le produit administré de manière indépendante. Les

concentrations utilisées sont la plus forte pour le produit combiné et la même concentration pour le médicament administré de manière unique. Il est également recommandé d'étudier l'effet de la nourriture (en dose unique) sur le produit combiné. Pour les études de bioéquivalence des médicaments co-administrés, le « second » médicament (qui est utilisé pour augmenter l'exposition du premier) doit être administré avec le médicament en test et le médicament de référence

- Pour les études de bioéquivalence pour les médicaments à haute variabilité interindividuelle en design répété, il est recommandé d'utiliser une référence échelonnée (limite de l'intervalle de confiance en fonction du coefficient de variation de la variabilité). (24) (43)

#### 4.1.3 Lignes directrices émises par l'EMA ( European Medicines Agency)

Les lignes directrices de l'EMA sont émises par deux comités différents :

- ❖ Le comité pour l'usage des médicaments humains (CHMP « Committee for medicinal products for human use » anciennement comité des spécialités pharmaceutiques (CPMP « Committee for proprietary medicinal products ») :

- « Guideline on the investigation of bioequivalence » de Janvier 2010, elle remplace celle de Décembre 1991.

- Une autre ligne directrice est disponible pour les médicaments humains, c'est une note relative à un texte du CPMP et qui date du 26 Juillet 2001 « Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence ». (60)

- ❖ Le comité pour l'usage des médicaments vétérinaires (CVMP « Committee for medicinal products for veterinary use » (49) (50)

Concernant la ligne directrice de 2010 du CHMP, celle-ci nous spécifie le design, la conduite et l'évaluation des études de bioéquivalence pour les médicaments humains à libération immédiate et à action systémique.

##### • **Choix des produits**

Le choix du médicament de référence s'effectue pour s'assurer que le produit utilisé pour l'étude soit bien représentatif du produit commercialisé, différentes exigences sont requises

- Le produit en test doit être originaire d'un lot représentant au moins 1/10 de la production ou 100 000 unités.
- La production du lot utilisé doit fournir un haut niveau d'assurance que le produit et le processus de fabrication seront réalisables à l'échelle industrielle

- La caractérisation et la spécification des critères de qualité, comme les tests de dissolution, doivent être établis pour le lot testé.
- Les produits d'études pilotes additionnelles, soumis pour ces études, doivent être comparés avec ceux ayant subis le test de bioéquivalence et doivent présenter les mêmes propriétés de dissolution que ces derniers.

- **Caractéristiques de la population de l'étude**

Le nombre de sujet ne doit pas être inférieur à 12 et les sujets sélectionnés pour l'étude doivent permettre de détecter les différences entre les deux produits. Les sujets doivent être en bonne santé, âgés de plus de 18 ans et posséder un indice de masse corporel (IMC) compris entre 18.5 et 30 kg/m<sup>2</sup>.

Ce modèle permet d'extrapoler le résultat à des populations pour qui le médicament de référence est approuvé.

- **Design d'étude**

Le design standard pour la comparaison des deux formulations (produit en test et de référence) est un design en cross-over, deux périodes et deux séquences avec une période de wash-out de 5 t<sub>1/2</sub> entre les deux périodes. Des designs alternatifs existent en fonction des caractéristiques du médicament. Un design en parallèle est privilégié dans le cas d'un t<sub>1/2</sub> long et un design répété dans le cas de paramètres pharmacocinétiques hautement variables. Une dose répétée est acceptable quand une dose simple ne peut pas être utilisée chez des sujets sains à cause d'un problème de tolérance ou quand une dose simple ne permet pas d'avoir une mesure précise de la concentration et qu'une concentration à l'état d'équilibre est assez haute pour être mesurée.

- **Conduites de l'étude**

Les conditions de la conduite de l'étude sont standardisées dans le but de minimiser la variabilité de tous les facteurs impliqués à part celui du produit testé. On standardise donc la nourriture, les liquides et l'exercice physique. L'heure du repas doit être spécifiée, les sujets doivent être à jeun au minimum 8 heures avant l'administration et jusqu'à 4 heures après. La quantité de liquide administrée avant le médicament doit être au minimum de 150 mL et l'eau est autorisée jusqu'à 1 heure avant et à partir de 1 heure après l'administration. Le sujet doit s'abstenir de nourriture ou de boisson qui pourrait interagir avec la circulation et les fonctions gastro-intestinale, hépatique ou rénale. Le sujet ne doit pas prendre de médicaments concomitantes aux médicaments en test et/ou de référence.

Dans le cas d'étude de bioéquivalence de substance endogène, les facteurs qui pourraient influencer le niveau basal doivent être contrôlés.

- **Modalités des prélèvements**

On standardise aussi les temps de prélèvement. Il faut éviter que le premier prélèvement corresponde au  $C_{max}$  et l'ensemble des points doit pouvoir couvrir 80% de l' $AUC_{inf}$ . Au moins 3 ou 4 points doivent définir la droite de la phase terminale. Dans le cas de doses répétées, le prélèvement de la prédose doit être effectué immédiatement après la première administration (dans les 5 minutes) et le dernier prélèvement de la première administration doit être effectué dans les 10 minutes qui suivent la deuxième administration pour s'assurer une détermination précise de l' $AUC_{tau}$ .

Dans le cas de prélèvements urinaires, la durée de la collecte ne doit pas s'étendre sur plus de  $3 t_{1/2}$ . De plus, si on veut déterminer le taux d'excrétion, il faut être le plus près possible de la phase d'absorption. Pour déterminer le taux basal des substances endogènes, il faut effectuer 2 ou 3 prélèvements 1 à 2 jours avant l'administration à chaque période.

- **Phase de bioanalyse**

La méthodologie de la phase de bioanalyse doit respecter les BPL (Bonnes pratiques de laboratoire) et la méthode d'analyse doit être bien caractérisée, pleinement validée et documentée. La LLOQ (Lower limit of quantification) doit être égale ou inférieure à  $1/20$  du  $C_{max}$  et la valeur de la prédose ne doit pas excéder 5% du  $C_{max}$ . Si les paramètres pharmacocinétiques obtenus ne sont pas concluants, il n'est pas possible de ré-analyser les prélèvements.

- **Analyse pharmacocinétique**

Les paramètres pharmacocinétiques à déterminer, par analyse non compartimentale, en cas de dose simple sont :

- ❖  $AUC_{last}$
- ❖  $AUC_{inf}$
- ❖  $AUC_{extra}$
- ❖  $C_{max}$
- ❖  $T_{max}$
- ❖  $K_{el}$
- ❖  $t_{1/2}$

Les valeurs d'AUClast avec un pourcentage d'AUCextra supérieur ou égal à 20% ne sont pas à exclure.

Pour les formes à libération immédiate la ligne directrice recommande l'utilisation de l'AUC72 par rapport à l'AUClast si la phase d'absorption est complètement réalisée pendant les 72 premières heures. Dans le cas de données urinaires, on peut déterminer  $Ae(0-t)$  et  $R_{max}$ , en cas de dose répétée  $AUC_{tau}$ ,  $C_{max,ss}$  et  $T_{max,ss}$

• **Analyse statistique**

Dans le cas de médicaments à faible fenêtre thérapeutique, l'intervalle de confiance de l'AUC doit être compris entre 90.00 et 111.11%. Une modification des critères d'acceptation de l'intervalle de confiance est aussi retrouvée pour les médicaments hautement variables (HVDP « High variable drug products »), médicaments avec un coefficient de variation supérieur ou égal à 30%, et calculé selon la formule présentée en dessous de le Tableau.

**Tableau 12 : Limites de l'intervalle de confiance en fonction du coefficient de variation**

Within-subject CV (%)*	Lower Limit	Upper Limit
30	80.00	125.00
35	77.23	129.48
40	74.62	134.02
45	72.15	138.59
≥50	69.84	143.19

$$* CV(\%) = 100\sqrt{e^{s_{WH}^2} - 1}$$

Une étude en deux phases (« Two-stage design ») est possible mais nécessite une adaptation de la méthode de l'analyse statistique.

• **Rédaction du rapport final**

Le rapport final doit contenir la documentation qui permet une conduite parfaite de l'étude et une évaluation de son protocole. En plus des données administratives, le rapport doit inclure la preuve que le médicament de référence utilisé est bien la référence pour les études de bioéquivalence ainsi que le nom, la concentration, la forme pharmaceutique, le numéro de lot, le fabricant, la date d'expiration et le pays d'achat. Le nom, la composition, la taille du lot, le numéro de lot, la date de fabrication et la date d'expiration du médicament en test doivent être précisés. Les certificats d'analyses des lots des médicaments en test et de référence doivent être inclus.

Le rapport final doit aussi contenir la documentation de la méthode analytique (dans le cas d'un analyte chiral il faut faire référence à la « Note for guidance Investigation of

chiral active substances » 1995), un nombre représentatif (au moins 20%) des chromatogrammes, ainsi que les QC et droites de calibration apparentés. Il doit également comporter une déclaration signée que le médicament générique en test pour l'étude possède la même composition quantitative et que sa fabrication a suivi le même processus que les médicaments génériques non testés.

Il doit aussi contenir la comparaison des profils de dissolution. (45) (47) (48) (61) (65)

## 4.2 Contexte réglementaire selon différents pays :

Chaque pays ou groupe de pays dispose d'une autorité de réglementation ainsi que des directives réglementaires pour la réalisation des études de bioéquivalence. On peut citer comme organisation (groupe de pays), l'ASEAN (Association of South East Asian Nations) (20), CDSCO (Central Drugs Standard Control Organization) (31), GCC (Gulf Cooperation Council), SADC (Southern African Development Community) (51), JFDA (Jordan Food and Drug Administration). Les listes suivantes rappellent les autorités et la réglementation de quelques pays recensés par l'OMS

- **Type de l'étude**

Selon le pays, divers organismes de réglementation fournissent des détails sur le type d'étude à effectuer ainsi que sur leur nombre, tel indiqué ci-dessous

**Tableau 13 : Types d'études réalisés selon différentes organisations et pays**

<b>Pays/ Organisations</b>	<b>Médicament à libération immédiate</b>	<b>Médicament à libération Modifiée</b>
<b>Maroc (58)</b>	Une seule étude randomisée croisée, à dose unique, en deux périodes, en deux séquences est recommandée. Les sujets de l'étude sont soit à jeun, soit alimentés.	Non spécifié
<b>Europe &amp; Australie (35)</b>	Total de 1 à 2 études : -1 étude croisée à dose unique avec des sujets à jeun ou alimentés selon les Recommandations du RCP (résumé des caractéristiques du produits/EMA)	Sujets à jeun, sujets alimentés et sujets en état d'équilibre
<b>U.S.A (39)</b>	Deux (2) études : - 1 étude croisée à dose unique avec des sujets à jeun -1 étude croisée à dose unique, avec des sujets alimentés si les aliments sont mentionnés dans la monographie du produit, si un plan d'étude à doses multiples est important, une administration de dose et un échantillonnage approprié doivent être effectués pour documenter l'état d'équilibre.	Sujets à Jeun et sujets nourris Si la conception d'une étude à doses multiples est importante, une administration posologique et un échantillonnage approprié doivent être effectués pour documenter l'état d'équilibre.

<b>Canada (71)</b>	- Une étude croisée à deux périodes comportant des sujets à jeun. Sont administrées les formulations d'essai et de référence.	-sujets à jeun ou sujets alimentés
<b>Japon (54)</b>	- Une étude comportant des sujets à jeun et sujets alimentés	-sujets à jeun, sujets alimentés et étude en conception répliquée
<b>GCC (51)</b>	- Une étude à jeun et si l'effet des aliments l'exige alors une étude incluant l'alimentation est requise.	-sujets à jeun et sujets alimentés
<b>CDSCO (31)</b>	- une conception croisée à deux périodes et deux séquences	-Une étude à jeun associée à une étude avec repas.
<b>ASEAN (20)</b>	- une étude croisée à deux périodes et deux séquences	-Une étude en conception répliquée en plus de l'étude à dose unique
<b>SADC (69)</b>	- une conception croisée a équilibrage : deux périodes et deux séquences.	-Une étude à jeun associée à une étude avec repas.
<b>League of Arab States (52)</b>	- Une étude croisée, en deux périodes et deux séquences	Non spécifié
<b>JFDA (55)</b>	- Une étude à dose unique comportant des sujets à jeun	-Une étude à jeun associée à une étude avec repas
<b>Tunisie (75)</b>	- Une étude randomisée croisée, à dose unique, en deux périodes et deux séquences, comportant des sujets à jeun	Non spécifié

- **Choix des sujets**

**Tableau 14 : Critères de choix des volontaires selon les différentes organisations et pays**

<b>Pays/ Organisations</b>	<b>Age</b>	<b>Indice de masse corporelle IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Sexe</b>
<b>Maroc (34)</b>	Entre 18 et 55 ans	18.5 – 30	Les deux sexes
<b>Europe (35)</b>	18 ans ou plus	18.5 – 30	Les deux sexes
<b>USA (39)</b>	18 ans ou plus	18.5 - 24.9	Les deux sexes
<b>Canada (71)</b>	Entre 18 et 55 ans	Le rapport taille / poids des volontaires sains doit être dans les limites de 15% de la normale.	Les deux sexes
<b>Australie</b>	Entre 18 et 55 ans	IMC normal	Les deux sexes
<b>Japon (54)</b>	Volontaires adultes et sains	18.5 – 25	
<b>GCC (51)</b>	Entre 18 et 50 ans	Le poids corporel, la taille et la musculature doivent être dans les limites de 15% de la normale.	Si les femmes sont incluses dans l'étude, les effets dus aux différences entre les sexes, le cycle menstruel (le cas échéant) sont examinés statistiquement.
<b>CDSCO (19)</b>	Volontaire adulte sains	Non spécifié	Les deux sexes
<b>ASEAN (5)</b>	Entre 18 et 55 Ans	18.5 – 25	Les deux sexes
<b>SADC (78)</b>	Entre 18 et 55 ans	Dans la plage normale selon la normale acceptée pour l'IMC ou dans les 15% de la masse corporelle idéale, ou toute autre référence reconnue.	Les deux sexes

<b>League of Arab states (52)</b>	Entre 18 et 55 ans	18,5 – 30	Les deux sexes
<b>JFDA (13)</b>	Non spécifié	Non spécifié	Non spécifié
<b>Tunisie (75)</b>	18 ans et plus	18 – 30	Les deux sexes (parfois recrutement préférentiel du sexe masculin pour des raisons culturelles ou afin d'éviter d'éventuelles interférences hormonales)

• Apport hydrique et régime alimentaire

Tableau 15 : Apport hydrique et régime alimentaire selon les organisations et pays

Pays/ Organisations	L'administration du produit et l'apport hydrique	Régime alimentaire		
		Étude à jeun		Étude après repas
		Avant Dose	Après dose	
<b>Maroc (58)</b>	Les médicaments (référence et générique) doivent être Administrés avec Un volume Normalisé d'eau (150 ml à 250 ml)	Au moins 8 heures de jeune	Aucune nourriture n'est permise dans un délai Minimal calculéen Fonction des paramètres pharmacocinétique du médicament	Selon les recommandations Figurant dans le RCP du médicament de référence. Si aucune recommandation spécifique n'est donnée dans le RCP du médicament de référence, le sujet doit arrêter les repas 30 minutes avant l'administration du médicament et doit les reprendre 30 minutes après.
<b>Europe, Canada (71, 35)</b>	- au moins 150 ml d'eau -le sujet peut boire de l'eau à volonté, sauf une heure avant et une heure après l'administration du médicament	Au moins 8 heures de jeune	Aucune nourriture pendant au moins 4 heures	Selon le RCP du produit d'origine. Si aucune Recommandation spécifique n'est donnée dans le RCP-de l'auteur, il est recommandé que les sujets commencent le repas 30 minutes avant l'administration du médicament et mangent ce même repas dans les 30 minutes.
<b>USA (39)</b>	- 240 ml d'eau. -le sujet peut boire de l'eau à volonté, sauf une heure avant et une heure après l'administration du médicament	Etat de jeune d'au moins 10 heures	Aucun aliment n'est autorisé pendant au moins 4 heures	Les sujets doivent commencer le repas recommandé 30 minutes avant l'administration du médicament. Les sujets de l'étude devraient manger ce repas en 30 minutes ou moins ,Cependant, le produit médicamenteux doit être administré 30 minutes après le début du repas.

<b>Japon (54)</b>	Normalement 150ml (100 -200 ml)	Etat de jeune d'au moins 10 heures	Aucun aliment n'est autorisé pendant au moins 4 heures	Pour une dose postprandiale, le repas doit être consommé en l'espace de 20 minutes et le médicament administré selon le schéma posologique ou 30 minutes après le repas.
<b>ASEAN (20)</b>	-au moins 150 ml la boisson chaude ou le jus peut être fourni 3 heures après l'administration du médicament	Etat de jeune au moins pendant la durée d'une nuit	Aucune nourriture n'est permise pendant au moins 4 heures	Selon le RCP du produit de référence
<b>Arabie saoudite / GCC (51)</b>	- Au moins 150 ml d'eau - Le sujet peut boire de l'eau à volonté, sauf une heure avant et une heure après l'administration du médicament	Au moins 8 heures de jeune sauf pour raisons justifiées	Aucune nourriture n'est permise pendant au moins 4 heures	Selon les recommandations du RCP du produit d'origine. Si aucune recommandation spécifique n'est donnée dans le RCP d'origine, il est recommandé aux sujets de commencer le repas 30 minutes avant l'administration du médicament et de manger ce repas dans les 30 minutes.
<b>CDSCO (31)</b>	Le médicament Doit être administré avec une quantité de fluide standard	Jeune d'au moins 10 heures	Aucun aliment n'est autorisé pendant au moins 4 heures	Consommation d'un petit-déjeuner à forte teneur en matières grasses 15 min Avant l'administration composition : 950-1000 Kcal. Au moins 50% de ces calories doivent provenir de la graisse, 15 à 20% des protéines et le reste des glucides
<b>SADC (69)</b>	Volume de fluide constant (200 ml par exemple)	Non spécifié	Non spécifié	Selon le RCP du produit de référence

<b>League of Arab states (32)</b>	Au moins 150 ml d'eau Le sujet peut boire de l'eau à volonté, sauf une heure avant et une heure après l'administration du médicament.	Au moins 8 heures de jeune	Aucune nourriture n'est permise pendant au moins 4 heures	Selon les recommandations du RCP du produit d'origine. Si aucune recommandation spécifique n'est donnée dans le RCP d'origine, il est recommandé aux sujets de commencer le repas 30 minutes avant l'administration du médicament et de manger ce repas dans les 30 minutes.
<b>JFDA (52)</b>	Volume de fluide suffisant	Au moins 8 heures de jeune	Aucune nourriture n'est permise pendant au moins 4 heures	Selon les recommandations figurant dans le RCP du médicament de référence. Si aucune recommandation spécifique n'est donnée dans le RCP du médicament de référence, le sujet doit arrêter les repas 30 minutes avant l'administration du médicament et doit les reprendre 30 minutes après.
<b>Tunisie (75)</b>	Boire de l'eau a volonté, sauf une heure avant et une heure après l'administration du médicament	Au moins 8h de jeune	Moins 4 heures.	Spécifique n'est donnée dans le RCP-de l'auteur, il est recommandé que les sujets commencent le repas 30 minutes avant l'administration du médicament et mangent ce même repas dans les 30 minutes.

• Programme d'échantillonnage

Tableau 16 : Programme d'échantillonnage et période d'épuration

Pays/ Organisations	Programme d'échantillonnage		Période d'épuration
	Estimation	Nombre d'échantillons par sujet	
<b>Maroc, Europe (35, 58)</b>	[AUC (0-t)] $\geq$ 80% [AUC (0- $\infty$ )] [AUC (0-72h)] comme alternative à [AUC(0-t)] pendant la phase d'absorption	$\geq$ 4 pendant la phase log- linéaire terminale	$\geq$ 5 x T1/2
<b>Canada (71)</b>	[AUC (0-t)] $\geq$ 80% [AUC (0- $\infty$ )]; (Correspondant à au moins trois fois la demi- vie terminale du médicament)	12	$\geq$ 10 x T1/2
<b>CDSCO (31)</b>	[AUC (0-t)] $\geq$ 80% [AUC (0- $\infty$ )]	$\geq$ 3 pendant la phase d'absorption, 3 à 4 au Tmax projeté et 4 pendant la phase d'élimination	$\geq$ 5 x T1/2
<b>ASEAN (20)</b>	[AUC (0-t)] $\geq$ 80% [AUC (0- $\infty$ )]	$\geq$ 4 pendant la phase log- linéaire terminale	$\geq$ 5 x T1/2
<b>Arabie saoudite / GCC (51)</b>	[AUC (0-t)] $\geq$ 80% [AUC (0- $\infty$ )]; correspondant à au moins trois fois la demi-vie terminale du médicament [AUC (0-72h)] comme alternative à [AUC (0-t)] pendant la phase d'absorption	$\geq$ 3 pendant la phase log- linéaire terminale	$\geq$ 5 x T1/2
<b>SADC (69)</b>	[AUC (0-t)] $\geq$ 80% [AUC (0- $\infty$ )]	$\geq$ 4 pendant la phase log- linéaire terminale	Période adéquate

<b>League of Arab states (52)</b>	[AUC (0-t)] $\geq$ 80% [AUC (0- $\infty$ )] [AUC (0-72h)] comme alternative à [AUC (0-t)]	Au moins 3 à 4 Pendant la phase log-linéaire terminale	$\geq$ 5 x T1/2
<b>Japon (30)</b>	[AUC (0-t)] $\geq$ 80% [AUC (0- $\infty$ )]	$\geq$ 7	$\geq$ 5 x T1/2
<b>JFDA (55)</b>	[AUC (0-t)] $\geq$ 80% [AUC (0- $\infty$ )]	12 et plus	$\geq$ 5 x T1/2
<b>Tunisie (75)</b>	[AUC (0-t)] $\geq$ 80% [AUC (0- $\infty$ )] [AUC (0-72h)] comme alternative à [AUC (0-t)]	$\geq$ 4 pendant la phase log-linéaire terminale	De 7 à 28 jours

• Paramètres d'évaluation

Tableau 17 : Paramètres pharmacocinétiques

Pays/ Organisations	Paramètres pharmacocinétiques		
	Dose unique	Doses multiples	Données urinaires
<b>Maroc (58)</b>	AUC (0-t), AUC (0- $\infty$ ), Aire résiduelle, Cmax, Tmax et t $\frac{1}{2}$	AUC (0-t), Cmax, ss, Tmax, ss	Ae ou Rmax
<b>Canada (71)</b>	AUCT, AUC (0- $\infty$ ), AUCT / AUC (0- $\infty$ ), Cmax, Tmax, $\lambda$ et t1 / 2	Cmin, Cpd, AUCtau	Aet, Rmax
<b>CDSCO (31)</b>	AUC0- $\tau$ , AUC0-t, AUC0 $\infty$ , Cmax	AUC0- $\tau$ (ss), Cmax, Cmi et le degré de fluctuation	Non spécifié
<b>ASEAN (20)</b>	AUCt, AUC $\infty$ , Cmax, tmax toute autre caractéristique justifiable	AUCt, Cmax, Cmin et le degré de fluctuation	Aet, Ae $\infty$ ,
<b>Arabie saoudite / GCC (51)</b>	AUC (0-t) et Cmax	AUC (0- $\tau$ ) et Cmax, ss	Aet, Rmax

<b>SADC (69)</b>	AUC <sub>t</sub> , AUC <sub>∞</sub> , C <sub>max</sub> et T <sub>max</sub>	AUC <sub>τ</sub> , C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> , la fluctuation et la variation	A <sub>et</sub> , A <sub>e∞</sub> ,
<b>League of Arab states(52)</b>	AUC (0-t), AUC (0-∞), C <sub>max</sub> et t <sub>max</sub> AUC(0-72h) : pour les périodes d'échantillonnage de 72 h λ <sub>z</sub> , ET t <sub>1/2</sub>	AUC (0-τ) C <sub>max,ss</sub> T <sub>max,ss</sub>	A <sub>e(0-t)</sub> R <sub>max</sub>
<b>Japon (13)</b>	AUC <sub>t</sub> , C <sub>max</sub> , AUC <sub>∞</sub> , t <sub>max</sub> , MRT, Kel Ou autres paramètres appropriés	AUC <sub>τ</sub> , C <sub>max</sub>  AUC <sub>∞</sub> , t <sub>max</sub> , MRT, Kel  C <sub>τ</sub>	A <sub>et</sub> , A <sub>eτ</sub> , A <sub>e∞</sub> , U <sub>max</sub> et U <sub>τ</sub>  Non utilisées : Si différences dans le temps requises pour la manifestation de l'effet du médicament qui peuvent affecter son utilité clinique (utilisation du t <sub>max</sub> )
<b>JFDA(55)</b>	AUC (0-t), AUC (0-∞), C <sub>max</sub> , T <sub>max</sub>	Non spécifié	
<b>Tunisie (75)</b>	AUC (0-t), AUC (0-∞), C <sub>max</sub> , T <sub>max</sub>	Non spécifié	

- Critères d'acceptation

Tableau 18 : Critères d'acceptation

Pays/ organisations	Médicaments à marge thérapeutique étroite		Médicaments très variables	
	Cmax%	AUC (0-t) %	Cmax%	AUC (0-t) %
<b>Maroc (58)</b>	90.00-111.11	90.00-111.11	80.00-125.00% possibilité d'élargir cet intervalle 69,84-143,19%	80.00-125.00%
<b>Etats Unis (39,7,38 ,40)</b>	80-125	80-125	<u>GMR (80 -125)</u> Utilisation de l'approche RSABE (Reference-scaled average bioéquivalence)	<u>GMR (80 -125)</u>
<b>Canada (81)</b>			80 - 125	80 – 125
<b>Japon (54)</b>	90.00-111.11	90.00-111.11	80 - 125	80 - 125
<b>ASEAN (20)</b>	L'intervalle d'acceptation devra peut-être être resserré	L'intervalle d'acceptation devra peut-être être resserré	L'intervalle doit être défini de manière prospective, par ex. 0,75-1,33 et l'adressage justifié en particulier toutes préoccupations de sécurité ou d'efficacité pour les patients commutés entre la formulation	Dans de rares cas, une gamme d'acceptation plus large est valable si elle est basée sur des preuves cliniques solides.
<b>Arabie saoudite / GCC (51)</b>	90.00-111.11	90.00-111.11	80- 125 avec possibilité d'élargir cet intervalle à 75.00-133.00 pour la conception répliquée et une variabilité intra-sujet > 30% prouvée	Non spécifié

<b>SADC (69)</b>	80-125	80-125	<u>80-125</u> Méthode alternative acceptable si justifiée (ex : SABE : scaled average bioéquivalence)	<u>80-125</u>
<b>CDSCO(31)</b>	Pas de spécification	Pas de spécifications		
<b>LEAGUE OF ARAB STATES (52)</b>	90.00-111.11	90.00-111.11	80.00 – 125.00	80.00 – 125.00
<b>JFDA (55)</b>	90.00-111.11	90.00-111.11	80.00 – 125.00	80.00 – 125.00
<b>TUNISIE (75)</b>	90.00-111.11	90.00-111.11	80.00 – 125.00	80.00 – 125.00

- Critères de dispense

Tableau 19 : dispenses Selon les formes pharmaceutiques

Pays/ Organi sations	Critères
<b>Maroc (58)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les solutions aqueuses ou poudre et comprimé effervescent à reconstituer sous forme de solution aqueuse, destinées à l'administration par voie parentérale, orale, auriculaire, rectale, vaginale.</li> <li>- Les solutions aqueuses et les formes semi-solides destinées à l'administration par la voie topique sans action systémique.</li> <li>- Les solutions aqueuses sous formes de nébulisât ou spray nasal</li> <li>- Les gaz médicaux</li> <li>- Les formes pharmaceutiques à usage local.</li> </ul>
<b>Europe Canada (similaire à Europe (71,35))</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les produits destinés à être administrés par la voie parentérale et contenant le même principe actif et les mêmes excipients ;</li> <li>- Les solutions orales contenant le même principe actif et les mêmes excipients, sans risque de modification du passage gastrique ou de l'absorption ;</li> <li>- Les solutions simples à usage IV et les produits à action locale sans action systémique.</li> </ul>
<b>Etats Unis (39, 7, 38,40)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les solutions parentérales pour administration IV, uniquement dans le cas où elles contiennent les mêmes substances actives ou inactives, à la même concentration,</li> <li>- Les préparations à usage topique sans effet systémique,</li> <li>- Les préparations pour administration orale non absorbées,</li> <li>- Les produits pour inhalation,</li> <li>- Les produits sous forme de solution au moment de l'administration orale.</li> </ul>
<b>GCC (35)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Produits pharmaceutiques inhalés ou les vaporisateurs nasaux administrés avec ou sans essentiellement le même dispositif, préparé comme une solution aqueuse et contiennent la ou les mêmes(s) substance(s) active(s) dans la même solution et essentiellement les mêmes excipients dans des concentrations comparables.</li> </ul>
<b>League of arab states (52)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Produits pharmaceutiques inhalés ou les vaporisateurs nasaux administrés avec ou sans essentiellement le même dispositif, préparé comme une solution aqueuse et contiennent la ou les mêmes(s) substance(s) active(s) dans la même solution et essentiellement les mêmes excipients dans des concentrations comparables.</li> </ul>
<b>Japon (54)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Injections intraveineuses administrés comme solutions aqueuses</li> </ul>
<b>Tunisie (75)</b>	Non spécifié

### 4.3 Liste des sites web de quelques autorités de réglementation des médicaments identifiés au niveau mondial

**Tableau 20 : liste des sites web de quelques autorités de réglementation des médicaments identifiés au niveau mondial**

Pays	Agence de réglementation	Site Web
<b>Allemagne</b>	Federal institute for Drugs and Medical Devices	<a href="http://www.bfarm.de/">http://www.bfarm.de/</a>
<b>Angleterre</b>	Medicines and Health care products Regulatory Agency (MHRA)	<a href="http://www.mhra.gov.uk/">http://www.mhra.gov.uk/</a>
<b>Arabie saoudite</b>	Ministère de la Santé	<a href="http://www.moh.gov.sa/">http://www.moh.gov.sa/</a>
<b>Australie</b>	Therapeutic Goods Administration (TGA)	<a href="http://www.tga.gov.au/">http://www.tga.gov.au/</a>
<b>Belgique</b>	L'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS)	<a href="https://www.fagg-afmps.be/fr">https://www.fagg-afmps.be/fr</a>
<b>Brésil</b>	National Health Surveillance Agency (ANVISA)	<a href="http://www.anvisa.gov.br/">http://www.anvisa.gov.br/</a>
<b>Canada</b>	Santé Canada	<a href="http://www.hc-sc.gc.ca/">http://www.hc-sc.gc.ca/</a>
<b>Chine</b>	National institute for the Control of Pharmaceutical and Biological Products	<a href="http://www.nicpbp.org.cn/cmsweb/">http://www.nicpbp.org.cn/cmsweb/</a>
<b>Emirates Arabe unis</b>	Federal Department of Pharmacies	<a href="http://www.uae.gov.ae/">http://www.uae.gov.ae/</a>
<b>Espagne</b>	Spanish Drug Agency	<a href="http://www.msc.es/">http://www.msc.es/</a>
<b>Etats Unis</b>	US Food and Drug Administration (FDA)	<a href="http://www.fda.gov/">http://www.fda.gov/</a>
<b>Europe</b>	European Medicines Agency (EMA)	<a href="http://www.ema.europa.eu/">http://www.ema.europa.eu/</a>
<b>France</b>	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)	<a href="http://www.ansm.sante.fr/">http://www.ansm.sante.fr/</a>

<b>Inde</b>	Central Drugs Standard Control Organization (CDSCO)	<a href="http://cdsco.nic.in/">http://cdsco.nic.in/</a>
<b>Indonésie</b>	Ministère de la Santé	<a href="http://www.depkes.go.id/">http://www.depkes.go.id/</a>
<b>Italie</b>	Institut Nationale de Santé	<a href="http://www.iss.it/">http://www.iss.it/</a>
<b>Japon</b>	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)	<a href="http://www.pmda.go.jp/">http://www.pmda.go.jp/</a>
<b>Kenya</b>	Ministère de la Santé	<a href="http://www.health.go.ke/">http://www.health.go.ke/</a>
<b>Maroc</b>	Ministère de la Santé	<a href="http://www.sante.gov.ma">http://www.sante.gov.ma</a>
<b>Mexique</b>	Ministère de la Santé	<a href="http://www.salud.gob.mx/">http://www.salud.gob.mx/</a>
<b>Nouvelle Zélande</b>	Medicines and Medical Devices Safety Authority (MEDSAFE)	<a href="http://www.medsafe.govt.nz/">http://www.medsafe.govt.nz/</a>
<b>Norvège</b>	Norwegian Medicines Agency	<a href="http://www.legemiddelverk.no/">http://www.legemiddelverk.no/</a>
<b>Singapore</b>	Health Sciences Authority (HAS)	<a href="http://www.hsa.gov.sg">http://www.hsa.gov.sg</a>
<b>Afrique du sud</b>	Medicines Control Council (MCC)	<a href="http://www.mccza.com/">http://www.mccza.com/</a>
<b>Suisse</b>	Swiss Agency for Therapeutic Products	<a href="http://www.swissmedic.ch/">http://www.swissmedic.ch/</a>
<b>Taiwan</b>	Department of Health (DOH)	<a href="http://www.doh.gov.tw/">http://www.doh.gov.tw/</a>
<b>Tanzanie</b>	Ministry of Health	<a href="http://www.tanzania.go.tz/">http://www.tanzania.go.tz/</a>

### Organismes Internationaux

<b>Association of Southeast Asian Nations ASEAN</b>	- <a href="http://www.aseansec.org/">http://www.aseansec.org/</a>
<b>Gulf Cooperation Council states</b>	<a href="http://sgh.org.sa/en-us/home.aspx">http://sgh.org.sa/en-us/home.aspx</a>
<b>Organisation Mondiale de la Santé (OMS)</b>	<a href="http://www.who.int/">http://www.who.int/</a>
<b>Union Européenne (European Commission and EMEA)</b>	<a href="http://www.ema.europa.eu/">http://www.ema.europa.eu/</a>

## **5. Contexte réglementaire national (en Algérie) :**

Après une recherche bibliographique sur le site de ministères de la santé et sur le journal officiel on s'est rendu compte qu'il n'y a aucun contexte réglementaire national pour la réalisation des études de bioéquivalence.

## **Chapitre IV : Analyse critique de la réglementation Algérienne**

---

L'évaluation de « l'interchangeabilité » entre le produit générique et le produit innovant est réalisée par une étude d'équivalence ou de bioéquivalence in vivo. Bien que les principes de bioéquivalence soient clairement définis depuis le début des années 1990, il n'existe pas de consensus international sur les détails concernant les exigences relatives à la conception, à la réalisation et à l'évaluation des études de bioéquivalence, car elles n'ont jamais fait l'objet de la Conférence internationale sur l'harmonisation. Par conséquent, chaque pays ou groupement de pays a établi ses propres directives. En conséquence, avant de se lancer dans des études de bioéquivalence, il est essentiel que l'industrie pharmaceutique étudie les recommandations en matière de bioéquivalence pour les pays respectifs dans lesquels elle souhaite commercialiser ses produits.

Ce travail consiste à analyser tous les documents de la réglementation algérienne en relation avec la bioéquivalence (loi, décret, projet d'arrêté, circulaire) et la comparer avec la réglementation internationale.

Mais malheureusement le résultat de notre travail est revenu négatif car il n'existe aucune recommandation réelle et claire fixant les conditions de réalisation des études de bioéquivalence en Algérie. Deux unique sources appuient notre conclusion qui sont : La première étude de bioéquivalence faite au niveau de LNCPP en 2011 et le centre de bioéquivalence qui a vu le jour en 2016 mais il reste non fonctionnel à ce jour.

## **1. Première Expérience algérienne dans les études de bioéquivalence au niveau de Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques (LNCPP)**

Le LNCPP est le premier laboratoire national à avoir effectué un essai de bioéquivalence pour un médicament générique. Cet essai était réalisé sur les antituberculeux en 2011 qui consistait à comparer l'effet de l'association de quatre antituberculeux (isoniazide, rifampicine, pyrazinamide, ethambutol) contre l'administration de chacun de ces principes actifs seuls.

L'étude a été réalisée dans le but de confirmer que les études de bioéquivalence sont faisables en Algérie. Cependant ces essais ne sont pas arrivés à terminer parce qu'aucune réglementation ne le permet.

## **2. Le premier centre de bioéquivalence en Algérie SAIDAL**

Ce centre de bioéquivalence a été inauguré en Janvier 2016 à l'Hussein Dey (Alger),

où une autorisation d'exploitation du centre lui a été attribuée par le Ministère de la Santé de la Population et de la Réforme Hospitalière (MSPRH), mais malheureusement il n'est toujours pas opérationnel (selon la directrice de centre, l'approbation est donnée à la fin mai 2022)

### Description du centre :

#### I. Etage 1 :

- Un « **Laboratoire de bio-analyse** » compartimenté en:
  - Salle de préparation d'échantillons
  - Salle de stockage des échantillons
  - Salle d'équipements d'analyse (HPLC, LC MS/MS)
  - Salle de pesée
  - Salle stockage des réactifs et solvants organiques
  - Une salle de contrôle qualité
- Une administration

#### II. Etage 2 :

- Une salle de réunion
- Une « **Clinique** » comprenant :
  - **Une salle réception**
- **Salle de consultation** : où une visite médicale est réalisée afin de vérifier qu'il n'existe aucune contre-indication à la participation du volontaire à l'étude
  - **Salle de prélèvement et des soins d'urgence** : les prélèvements doivent être réalisés dans des conditions adéquates et le centre dispose d'équipements de réanimation et de soins de première intention, permettant la prise en charge de tout incident ou effet indésirable.
- **Trois chambres d'une capacité de 25 lits** : permettant d'assurer un confort optimal pour les volontaires durant leur séjour dans la clinique.
  - **Salle de détente** : où les volontaires auront droit à la détente et aux loisirs durant la ~~phase~~ d'essais cliniques.
  - **Salle de repas**
  - **Vestiaires**

- **Sanitaires, douches et laverie**
- **Lingerie**
- **Kitchenette**
- **Pharmacie** : servant au stockage et à la gestion des médicaments de l'investigation.

Et en ce qui concerne le personnel ce sont des personnes qualifiées et motivé pour commencer le travail proprement dit de bioéquivalence.

### 3. Conclusion et perceptives

En conclusion, nous souhaitons que ce centre de bioéquivalence SAIDAL commence le plus vite possible ces missions, on espère aussi qu'il y aura dans le futur proche des lois plus strictes concernant la réglementation des médicaments générique en Algérie et ainsi MSPRH (Ministère de la santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière) mettra une réglementation nationale pour la réalisation des études de bioéquivalence inspiré des autres réglementations et directives internationales et finalement il est souhaitable que ce centre ait toute son autonomie et qu'il soit indépendant de toute autre autorité pour lui donner plus de crédibilité.

Et pour ce qui est des études de bioéquivalence à l'échelle internationale, des études de bioéquivalence normaliser pour tous les pays et ainsi la création d'une base de données qui collecte toutes les informations des études de bioéquivalence de tous les pays est souhaitables.

## Conclusion

Les médicaments génériques constituent une voie incontournable pour faciliter l'accès aux soins pour la population et notamment les plus démunis, et pour équilibrer les comptes des systèmes d'assurance maladie et assurer leur viabilité.

A l'échelle internationale la qualité des médicaments génériques disponibles sur le marché ne peut plus être mise en doute. Le médicament générique répond à des qualités identiques à celles du produit original. Les autorités exigent des laboratoires génériqueurs de reproduire les mêmes propriétés chimiques, biologiques et pharmaceutiques que le médicament de référence.

Ainsi, les exigences concernant les études de bioéquivalence (essais de biodisponibilité in vitro, l'étude de bioéquivalence in vivo), les normes de qualité auxquelles sont soumises les entreprises qui fabriquent des génériques, les procédures, les autorisations de mises sur le marché délivrées par les autorités, sont autant de facteurs permettant de garantir une qualité identique aux spécialités originales.

La recherche et le développement d'un médicament générique est soumis à de nombreuses règles. Ces règles sont dues à l'identité propre du médicament qui doit être sûr, efficace et de qualité. Pour s'assurer de ces critères, de nombreuses études sont réalisées et elles-mêmes doivent suivre les lignes directives énoncées par les agences de santé.

Enfin, cette thèse rassemble diverses exigences relatives à la bioéquivalence dans différentes juridictions du monde constituant une source globalisée d'informations pertinentes. Ces informations peuvent être utiles aux fabricants de médicaments, aux organismes de réglementation, aux scientifiques spécialistes des produits pharmaceutiques et aux organismes de santé. Ce document fournit également des données actualisées sur la transparence dans les résultats des essais de bioéquivalence

L'objectif de notre travail est de valoriser la politique de médicament générique à condition qu'il soit de bonne qualité en Algérie et de la comparer avec des textes réglementaires internationaux. Le médicament générique occupe une place importante sur le marché algérien. Mais malheureusement nous n'avons trouvés aucune réglementation. Nous espérons donc qu'il y aura des textes réglementaires à l'avenir.

## Résumé

Le médicament générique est un produit ayant la même composition qualitative et quantitative en principe actif que le médicament de référence, possédant la même forme pharmaceutique et caractérisé par les mêmes propriétés de biodisponibilité que le médicament original, c'est-à-dire qu'ils sont bioéquivalents.

Pour leur mise sur le marché, les autorités exigent des laboratoires génériqueurs de démontrer l'équivalence avec le produit original. La procédure d'enregistrement de ces médicaments est simplifiée au niveau du dossier pharmaceutique. Le dossier d'AMM du médicament générique doit comporter une partie spéciale : le rapport sur l'étude de bioéquivalence. Le principe de cette étude est de démontrer que les données sur la qualité pharmaceutique, l'efficacité et la sécurité sont restées sans changement par rapport au médicament de référence.

La biodisponibilité ou la bioéquivalence peuvent être déterminées par plusieurs méthodes in vivo ou in vitro. Le choix de la méthode utilisée dépend de l'objectif de l'étude, des méthodes analytiques disponibles et de la nature du produit étudié.

## Summary

Generic medicine is a product having the same qualitative and quantitative composition in active principle that the drug of reference, with the same pharmaceutical form and characterized by the same properties of bioavailability that the original medicinal product, they are bioequivalent.

For their placing on the market, the authorities require the laboratories to demonstrate the equivalence with the original product the procedure for registration of these drugs is simplified at the level of the dossier pharmaceutical. The application dossier of generic medicinal product must include a special part: the report on the bioequivalence study. The principle of this study is to demonstrate that the data on the pharmaceutical quality, effectiveness and safety remained without change compared to reference medicinal product. The bioavailability or bioequivalence may be determined by several methods in vivo or in vitro. The choice of the method used depends on the objective of the study, analytical methods available and the nature of the product studied.

## ملخص:

الدواء الجينيس هو منتج له نفس كمية المكون النشط من حيث الكمية والنوعية مع الدواء الأصلي، يتوفران على نفس الشكل الصيدلاني ونفس خصائص التوافر الأحيائي، أي أنهما متعادلان أحيائيا ومن أجل وضعها في السوق، تطلب السلطات من المختبرات الصيدلانية الخاصة بالدواء الجينيس إثبات معادلتها مع الدواء الأصلي، إجراءات تسجيل هذه المنتجات الطبية يجري تبسيطها على مستوى الملف الصيدلاني. هذا الملف يجب أن يشمل جزء خاص: تقرير دراسة التكافؤ الأحيائي . ويتمثل مبدأ هذه الدراسة في إثبات أن البيانات المتعلقة بنوعية المستحضرات الصيدلانية وفعاليتها وسلامتها ظلت دون تغيير فيما يتعلق بالمنتج الطبي المرجعي. ويمكن تحديد التوافر الأحيائي أو التكافؤ الأحيائي من خلال عدة طرق في الجسم الحي أو في المختبر ويتوقف اختيار الطريقة المستخدمة على الغرض من الدراسة والطرق التحليلية المتاحة وطبيعة المنتج الجاري دراسته.

# Références Bibliographique

---

1. B. M. Davit, I. Kanfer, Y. C. Tsang, and J.-M. Cardot, “BCS Biowaivers: Similarities and Differences Among EMA, FDA, and WHO Requirements,” *AAPS J.*, vol. 18, no. 3, pp. 612–618, 2016.
2. C. J. Amidon GL, Lennemas H, Shah VP, “A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the,” in correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharmaceutics Research*, 1995, p. 12:413–420.
3. CANTOR L.B. Ophtalmic generic drug approval process: Implications foe efficacy and safety. *J. Glaucoma*. 1997; 6 (5) : 344-349. .
4. Chen, M.-L., et al., Bioavailability and Bioequivalence: An FDA Regulatory Overview. *Pharmaceutical Research*, 2001. 18(12): p. 1645- 1650.
5. H. Gozzi et al., “L E S E S S A I S D E B I O E Q U I V A L E N C E : C O N C E P T S E T P A R A M E T R E S D ’ E V A L U A T I O N ” . p 8-19.
6. H. S. Data et al., “Annex 9 Additional guidance for organizations performing in vivo bioequivalence studies,” *World Health*, no. 937, pp. 439–461, 2006.
7. Haidar, S.H., et al., Bioequivalence approaches for highly variable drugs and drug products. *Pharm Res*, 2008. 25(1): p. 237-41.
8. J. et Al, No Title. 1994.
9. J. Leclerc, C. Blais, and L. Guenette, “Médicaments génériques et médicaments originaux : Faire la différence,” no. March 2017, 2016.
10. Nation, R.L. and L.N. Sansom, Bioequivalence requirements for generic products. *Pharmacology & Therapeutics*, 1994. 62(1): p. 41-55.
11. Ophtalmic generic drug approval process: Implications foe efficacy and safety. *J. Glaucoma*. 1997(CANTOR L.B.).
12. Q. P. Des and D. Essentiels, “Quivalence pharmaceutique des médicaments essentiels génériques c. a,” vol. 11, no. 2, pp. 89–101, 2001.
13. S.-O. Choi, S.-H. Jung, S.-Y. Um, S.-J. Jung, J.-I. Kim, and S.-Y. Chung, “Guideline for Bioequivalence Studies of Generic Products for Topical Use,” *J. Korean Pharm. Sci.*, vol. 34, no. 4, pp. 333–340, 2010.
14. SHAH VP, “The Role of Dissolution Testing in the Regulation of Pharmaceuticals: The FDA Perspective. In: Dressman J, Krämer J, éd. *Pharmaceutical Dissolution Testing*. Taylor & Francis Group;,” pp. 80–96, 200.

15. PEARSON M. Generic inhalers for asthma BMJ. 1994 ; 309 (6966) : 1440.
16. ROQUIER-CHARLES. D. Les génériques : menace ou espoir ? Actualités pharmaceutiques 1997 ; 355 : 39-40.
17. VIGOUROWX. F. Les conditions juridiques et techniques préalables à l'enregistrement des copies de spécialités pharmaceutiques S.T.P. Pharma. 1988 ; 4 (8) : 709-713.
18. Yang, Y.T., et al., Generic oncology drugs: are they all safe? The Lancet Oncology, 2016. 17(11): p. e493-e501.
19. Article 170 et Article 171 de la Loi n° 08-13 du 17 Rajab 1429 correspondant au 20 juillet 2008 modifiant et complétant la loi n° 85-05 du 16 février 1985.
20. ASEAN, ASEAN Guidelines for the Conduct of Bioavailability and Bioequivalence Studies. 2004: p. 1-30.
21. Autorité du pharmacien dans le choix du produit (déclaration de la F.I.P à Vancouver en 1997.
22. BANAHAN III B. F, KOLASSA E. MA physician survey on generic drugs and substitution of critical dose medications. Arch. Intern. Med. 1997; 157: 2080-2088.
23. Bioanalytical method validation (FDA) 2013.
24. Bioavailability and bioequivalence studies submitted in NDAs or INDs (FDA) Mars 2014.
25. Bioequivalence Blood level bioequivalence study (VICH) GL52 Aout 2015.
26. Bioequivalence guidance (FDA) Novembre 2006.
27. Bioequivalence recommendations for specific products (FDA) Juin 2010.
28. Bioequivalence studies with PK endpoints for drugs submitted under an ANDA (FDA) Décembre 2013.
29. C. Guideline, "ICH Topic E 3 Structure and Content of Clinical Study Reports NOTE FOR GUIDANCE ON STRUCTURE AND CONTENT," Structure, no. April 1994, 1996.
30. CDER/FDA, "U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Evaluation and Research (CDER).," Guid. Ind. Vitr. Metab. Mediat. Drug-Drug Transp. Interact. Stud. Draft Guid., no. October, 2017.
31. CDSCO, Guidelines for bioavailability and bioequivalence studies. 2005: p. 1-34.
32. Décret exécutif n°92-284 du 6 juillet 1992, relatif à l'enregistrement des produits.
33. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration Abbreviated new drug application regulation, proposed rule. Federal register. 1989. p 28938-42.

34. E.-M. Analysis and V. Area, "GUIDE LINES ON DRUG BIOEQUIVALENCE REQUIREMENTS IN THE GCC COUNTRIES.
35. EMA/Committee for Medicinal Products for Human Use, Guideline on the Investigation of Bioequivalence. 2010. p. 1-27.
36. Enjeux du médicament générique en France, Editions Frison Roche (ROSIER PH, PIERRIN- LEPINAR S ).
37. Federal Food drug, and cosmetics act. US. Statutes at large.
38. Food and Drug Administration / Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Draft guidance for industry, Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence. 2001.
39. Food and Drug Administration / Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Guidance for Industry, Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products General Considerations. 2003: p. 1-26.
40. Food and Drug Administration / Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Product-Specific Guidances for Generic Drug Development.
41. Generics medicines- can quality be assured? Drug. Ther. Bull. 1997; 35 (2): 9-11.
42. Génériques et dépenses de santé Actualités pharmaceutiques 1997 (BERTHOMIER F, CHOPINEAU J.).
43. Guidance for industry : Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products (FDA) Mars 2003.
44. Guide relatif à la bioéquivalence des médicaments à usage human. 2018.
45. Guideline on bioanalytical method validation (EMA) 21 Juillet 2011.
46. Guideline on statistical principles for veterinary clinical trials (EMA) 20 Septembre 2010.
47. Guideline on the investigation of bioequivalence (EMA) 2010.
48. Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms (EMA) 20 Novembre 2014.
49. Guidelines for the conduct of bioequivalence studies for veterinary medicinal products (EMA) Janvier 2000.
50. Guidelines on the conduct of bioequivalence studies for veterinary medicinal products (EMA) Avril 2011.
51. Gulf Cooperation Council/Executive Board of the Health Ministers' Council, The GCC Guidelines for Bioequivalence. 2011.
52. Harmonised Arab Guideline on Bioequivalence of Generic Pharmaceutical Products.

53. International conference of harmonisation, E6 Good Clinical Practice.
54. Japan National Institute of Health; Division of Drugs, Guideline for Bioequivalence Studies of Generic Drug Products. 2012.
55. JFDA Bioequivalence Regulations,” 2012.
56. Le marché des génériques en France. Industrie santé/ ACIP. ; 159 : 13-8.
57. Les médicaments génériques.
58. Maroc, conditions de réalisation des études bioéquivalence et de dispense des études bioéquivalence in vivo des médicaments génériques Ministère de la Santé.
59. MEYER BRIAN M. FDA position of product selection for ‘narrow therapeutic index drugs’ Am. J. Health. Syst. Pharm. 1997; 54 (14): 163 .
60. Note for guidance on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals (EMA) Juillet 2008.
61. Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence (EMA) 26 Juillet 2001.
62. OMS, “Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms. Technical Report Series, No. 937, Annex 8; 2006.”.
63. Organisation Of The Common Technical Document For The Registration Of Pharmaceuticals For Human Use’ (M4E).
64. Procédure d’enregistrement d’un médicament en Algérie. Pr. Benaziz 2016
65. Procedure for european union guidelines and related documents within the pharmaceutical legislative framework (EMA) 18 Mars 2009.
66. Protection des droits des volontaires participants aux études de bioéquivalence 2019.
67. R. Democratique, D. U. Congo, D. D. E. La, P. Et, and D. U. Medicament, “Lignes directrices sur la stabilité,” 2015.
68. ROQUIER-CHARLES. D. Les génériques : menace ou espoir ? Actualités pharmaceutiques 1997 ; 355 : 39-40.
69. SADC, Guideline for bioavailability and bioequivalence. 2007: p. 1-26.
70. Santé Canada, “Bioequivalence et biodisponibilité.
71. Santé Canada, Guidance document, Conduct and analysis of comparative bioavailability studies. 2012: p. 1-46.

72. Santé Canada, Notice: Policy on Bioequivalence Standards for Highly Variable Drug Products. 2016.
73. [sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/biodisponibilite-bioequivalence](https://sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/biodisponibilite-bioequivalence). [En ligne]
74. Substitution Actualités pharmaceutiques ; vol 47, N° FPC 12 décembre 2008 p 12 (GERALD BEYLOT ; JACQUES BUXERAUD).
75. T. Minist, “Ministère de la Santé GUIDE RELATIF A LA BIOEQUIVALENCE DES MEDICAMENTS A,” 2018.
76. Tesseyer, Introduction et définition des médicaments génériques Labo pharma- probl. Tech. 1983.
77. U. E. Indus, “Les Médicaments génériques,” pp. 1–13.
78. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms 2017.
79. U.S. statutes at large 65(Humphrey-Durham amendement).
80. Amendement, U.S. Statutes at large 76 : Kefauver-Harris drug.
81. A.- Juin, “ANSM- Juin 2016 [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) 1,” pp. 1–4, 2016.
82. Autorisation de mise sur le marché pour les médicaments. ansm. [En ligne] 2020. [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr). (juin 2021)
83. Cycle de vie d'un nouveau médicament. pharma2.0. [En ligne] 2011.
84. Définition médicament . ooreka santé. [En ligne] 2020. [www.medicament.ooreka.fr/comprendre/definition-medicament..](http://www.medicament.ooreka.fr/comprendre/definition-medicament..)
85. Définition principe actif . aquaportail. [En ligne] 2019.
86. Efficacité et sécurité des médicaments génériques. ameli.fr. [En ligne] 2019.
87. france acouphenes. [En ligne] <http://www.france-acouphenes.org/index.php/pathologies/dossiers/77-les-diverses>.
88. [https://fad.univ-lorraine.fr/pluginfile.php/23863/mod\\_resource/content/2/co/Definition\\_1.html](https://fad.univ-lorraine.fr/pluginfile.php/23863/mod_resource/content/2/co/Definition_1.html). [En ligne]
89. <https://www.eupati.eu/fr/developpement-et-essais-cliniques/methodologies-des-essais-cliniques/>, “No Title.”.
90. les excipients pharmaceutiques. futura science. [En ligne] (Mai 2021)

91. Les médicaments, qu'est-ce que c'est ? sparadrap.org. [En ligne] (Mai 2021)
92. les paramètres pharmacocinétiques. PHARMACOMédicale. [En ligne] 2020. [www.pharmacomedicale.org](http://www.pharmacomedicale.org). (juin 2021)
93. Recherche et développement. leem les entreprises du médicament. [En ligne] 2020. [leem.org](http://leem.org).(Mars 2021)
94. S, shalini. Développement d'un médicament. [msdmanuals.com](http://msdmanuals.com). [En ligne] 2019. (Mars 2021)
95. World Health Organization, "WHO expert committee on specifications for pharmaceutical preparations. Annex 7 Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability". [www.who.int](http://www.who.int) (Mai 2021)
96. World Health Organization. WHO technical report series, Guidance for organizations performing in vivo bioequivalence studies. 2016, Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. [www.who.int](http://www.who.int) (Mai 2021)
97. World Health Organization. WHO technical report series, Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on Registration Requirements to Establish Interchangeability. [www.who.int](http://www.who.int) (Mai 2021)
98. [https://fad.univlorraine.fr/pluginfile.php/23863/mod\\_resource/content/2/co/Definition\\_1.html](https://fad.univlorraine.fr/pluginfile.php/23863/mod_resource/content/2/co/Definition_1.html). (s.d.). (Avril 2021)
99. <https://www.eupati.eu/fr/developpement-et-essais-cliniques/methodologies-des-essais-cliniques/>, "No Title."(Avril 2020)

# **Annexe I : Plan du rapport de bioéquivalence**

## **1. Informations générales sur l'étude**

- Conception
- Type.
- Synopsis (résumé).

## **2. Informations sur le fabricant**

- Désignation.
- Coordonnées.
- Site de fabrication.

## **3. Informations sur les produits**

- Produit test (générique)
- Produit de référence (princeps)
- Désignations, Dosages,
- Formes, Dates de fabrication et péremption,
- Numéros de lot, Taille du lot (produit testé).
- Les certificats d'analyse des différents lots de produits utilisés dans l'étude.
- Une déclaration signée par le demandeur d'AMM attestant l'identité du médicament testé à celui présenté pour enregistrement sur le plan composition (qualitative et quantitative) et méthode de fabrication

## **4. Informations sur les investigateurs**

- Investigateur principal
- Tous les acteurs principaux de chaque partie de l'étude : Clinique, bio-analytique, pharmacocinétique et statistique.
- Nom.
- Coordonnées.
- Curriculum vitae.
- Signature

## **5. Renseignements sur le lieu de déroulement**

- Désignation -Coordonnées -Pays

## **6. Documents réglementaires :**

- L'approbation des autorités compétentes de l'étude le cas échéant

- Le certificat d'accréditation/ licence d'autorisation du lieu d'investigation délivré(e) par les autorités de son pays ;

- Contrat d'assurance des volontaires.

### **7. Documents éthiques**

- Approbation du comité d'éthique / comité de protection des personnes.

- Le formulaire de consentement éclairé en Anglais ou Français et en Arabe

### **8. Les résultats des tests in vitro de dissolution**

### **9. Partie clinique**

Protocole détaillé :

- Informations sur la population d'étude : données démographiques (âge, sexe, taille, poids,

IMC), caractéristiques, choix de sujets...etc.

- Information sur le nombre des sujets : justification par rapport à la puissance de l'essai.

- Sorties de l'essai : justification.

- Informations sur les modalités d'administration et de prélèvement : Conditions d'administration, nature, nombre, profil de prélèvements.

### **10. Partie bio-analytique**

- Rapport de validation.

- Méthode détaillée

- Chromatogrammes d'au moins 20% des sujets

### **11. Partie pharmacocinétique**

- Courbes concentrations individuelles en fonction du temps.

- Courbes moyennes en fonction du temps.

- Paramètres pharmacocinétiques.

- Valeurs log transformées.

- Ratios.

### **12. Partie statistique**

- Méthodes utilisées

- Intervalles de confiance

- Analyse des effets pour chaque paramètre avec leur conclusion (significatif ou non).

### **13. Rapport de Pharmacovigilance**

Les évènements indésirables graves

#### **14. Conclusion**

- Demande de compléments d'information.
- Expertise (inspection). Rejet du dossier.

## **Titre de la thèse : Etude de bioéquivalence : Atouts, mise en place Et limites d'application**

---

**G**eneric medicine is a product having the same qualitative and quantitative composition in active principle that the drug of reference, with the same pharmaceutical form and characterized by the same properties of bioavailability that the original medicinal product, they are bioequivalent.

For their placing on the market, the authorities require the laboratories to demonstrate the equivalence with the original product the procedure for registration of these drugs is simplified at the level of the dossier pharmaceutical. The application dossier of generic medicinal product must include a special part: the report on the bioequivalence study. The principle of this study is to demonstrate that the data on the pharmaceutical quality, effectiveness and safety remained without change compared to reference medicinal product.

The bioavailability or bioequivalence may be determined by several methods in vivo or in vitro. The choice of the method used depends on the objective of the study, analytical methods available and the nature of the product studied.

**Promoteur : Pr.Gharbi.A**

**Moghrani Fatma**

Adresse mail :

**ismahanmoghrani@gmail  
.com**

**Benrabah Amina**

Adresse mail :

**amina.bnr24@gmail.com**